

**Gerüstloser biologischer Aortenklappenersatz bei
Patienten mit stark eingeschränkter Herzfunktion
(LVEF<30%) im Langzeitvergleich mit Patienten ohne
eingeschränkte Herzfunktion (LVEF>50%)**

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen



vorgelegt von:

Lena Isabella Hangleiter-Pfeiffer (geb. Hangleiter)
aus Ulm

Gießen (2019)

Aus der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
des
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Direktor: Prof. Dr. A. Böning

1. Prüfer: Prof. Dr. Andreas Böning
2. Prüfer: Prof. Dr. Bernd Waldecker

Tag der Disputation: 18.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	7
1.1 Gründe für einen Aortenklappenersatz	7
1.1.1 Aortenklappenstenose	7
1.1.1.1 Pathophysiologie	7
1.1.1.2 Ätiologie	8
1.1.1.3 Klinik	9
1.1.1.4 Diagnostik	10
1.1.1.5 Therapie	12
1.1.2 Aortenklappeninsuffizienz	15
1.1.2.1 Pathophysiologie	15
1.1.2.2 Ätiologie	15
1.1.2.3 Klinik	16
1.1.2.4 Diagnostik	17
1.1.2.5 Akute Aortenklappeninsuffizienz	18
1.1.2.6 Therapie	18
1.2 Möglichkeiten des Aortenklappenersatzes	20
1.2.1 Mechanischer Klappenersatz	20
1.2.2 Biologischer Klappenersatz	21

1.2.2.1	Autologer Klappenersatz	23
1.2.2.2	Gerüstloser biologischer Aortenklappenersatz	23
1.2.2.3	Medtronic Freestyle® Aortenklappenprothese	25
1.2.3	Aortenklappenersatz bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF	25
1.3	Ziel der Studie	27
2	Material und Methoden	29
2.1	Die Studie	29
2.2	Literaturrecherche	30
2.3	Datenerfassung	31
2.3.1	Erfassung der prä-, intra- und frühpostoperativen Daten	31
2.3.2	Erfassung der Langzeitdaten	32
2.3.2.1	Lahrer Herzfragebogen	32
2.3.2.2	Nottingham Health Profile	33
2.4	Endgültige Datenbank	33
2.5	Parametererläuterung	34
2.6	Statistische Auswertung	35
2.7	Vollständigkeit der Langzeitdaten	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Allgemeine Erklärung zu den Tabellenwerten	37
3.2	Im Zeitraum 1996-2012 operierte AKE-Freestyle® Patienten	37

3.3	Patientenkollektiv	38
3.4	Präoperative, demographische und EuroSCORE Daten	39
3.5	Intraoperative Daten	40
3.6	Postoperative Daten	41
3.6.1	Frühe postoperative Daten	41
3.6.2	Langzeitdaten	42
4	Diskussion	51
4.1	Überleben	51
4.2	Komplikationen	55
4.2.1	Akutes Nierenversagen/Hämodilution	58
4.3	Verbesserung der Herzinsuffizienz	59
4.4	Postoperative Lebensqualität	61
4.5	Fazit, Einschränkungen und Ausblick	63
5	Zusammenfassung	66
6	Summary	68
7	Abkürzungsverzeichnis	70
8	Literatur- und Bildverzeichnis	72
9	Anhang	80
9.1	Fragebogen	80
9.2	Einverständniserklärung	85
9.3	Einverständniserklärung Kardiologe	86

10	Erklärung zur Dissertation	87
11	Danksagung	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1–1: Ätiologie der Aortenklappenstenose	8
Abbildung 1–2: Normale Aortenklappe /Bikuspide Aortenklappe	9
Abbildung 1–3: Medtronic Open Pivot™ Doppelflügelklappe	20
Abbildung 1–4: Medtronic Hall Easy Fit Monokippscheibenprothese	21
Abbildung 1–5: Biologischer Aortenklappenersatz	22
Abbildung 1–6: Operationstechniken zur Implantation einer gerüstlosen, biologischen Aortenklappenprothese	24
Abbildung 1–7: Medtronic Freestyle ®Herzklappe	25
Abbildung 3–1: Präoperative LVEF aller AKE-Patienten 1996-2012 (n = 4314)	37
Abbildung 3–2: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier	43
Abbildung 3–3: Freiheit von Reoperation	45
Abbildung 3–4: Vergleich NYHA-Klassifikation LVEF <30% (n=335)	47
Abbildung 3–5: Vergleich NYHA-Klassifikation LVEF >50% (n=1266)	48
Abbildung 3–6: Lebensqualität nach dem Nottingham Health Profile	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1:	Echokardiographische Kriterien einer schweren Aortenklappenstenose	10
Tabelle 1-2:	Ätiologie der Aortenklappeninsuffizienz	16
Tabelle 3-1:	Präoperative Patientenparameter	39
Tabelle 3-2:	Intraoperative Daten	40
Tabelle 3-3:	Frühpostoperative Daten von 2854 Patienten, die im Zeitraum 1996-2012 operiert wurden	41
Tabelle 3-4:	Überlebensdaten	42
Tabelle 3-5:	Überlebensdaten zu Abb. 3-2	43
Tabelle 3-6:	Komplikationen im Langzeit-Follow-Up	44
Tabelle 3-7:	Freiheit von Reoperation zu Abb. 3-3	45
Tabelle 3-8:	Frühpostoperatives ANV nach AKIN-Kriterien	46
Tabelle 3-9:	Vergleich Niereninsuffizienz/Hämofiltration frühpost- und präoperativ	46
Tabelle 3-10:	Kreatinin-Verlauf	46

1 Einleitung

In einer immer älter werdenden Gesellschaft, mit immer mehr Möglichkeiten der Medizin und höheren Ansprüchen an die Lebensqualität, sind Aortenklappenersatz-Operationen an der Tagesordnung. Im Jahr 2015 wurden laut der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie 11.183 konventionelle Aortenklappenersatz-Operationen durchgeführt. [1] In der vorliegenden Studie werden in einem Zeitraum von 16 Jahren, zwei Gruppen nach der Implantation einer gerüstlosen biologischen Aortenklappe (Freestyle®, Firma Medtronic) miteinander verglichen. Diese Gruppen unterscheiden sich bezüglich der Pumpfunktion des linken Ventrikels: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <30% vs. linksventrikuläre Ejektionsfraktion >50%.

1.1 Gründe für einen Aortenklappenersatz

1.1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1.1 Pathophysiologie

Die Aortenklappenstenose (im Folgenden auch AS) ist der häufigste Herzklappendefekt in Europa und Nordamerika ([2] S.163), die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung und somit die häufigste Ursache für einen AKE [3]. Bei einer AS verengt sich die Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) (normal >3cm²). Erst bei einer deutlichen Abnahme der AÖF (<1,5cm²) kommt es zu hämodynamischen Auswirkungen. Um auf den verengten Ausflusstrakt, die erhöhte Nachlast zu reagieren, baut der linke Ventrikel kompensatorisch mehr Druck auf. Durch den erhöhten systolischen Druck resultiert eine erhöhte Wandspannung. Um die Wandspannung zu normalisieren, verdickt der ohnehin schon muskelstärkere linke Ventrikel und es bildet sich eine konzentrische Hypertrophie. Durch diesen Kompensationsmechanismus verändert sich weder das enddiastolische Volumen, noch das Herzzeitvolumen oder die Ejektionsfraktion, dem LaPlace-Gesetz gedankt. Jedoch entspannt das verdickte Kammermyokard langsamer und somit erhöht sich der enddiastolische Druck. Im Verlauf der Erkrankung verengt sich die AÖF immer mehr und ab einem bestimmten Punkt ist die Kompensationsleistung des linken Herzens erschöpft. Der benötigte Druck kann

nicht aufrechterhalten werden, die Wandspannung im hypertrophierten Ventrikel ist erhöht und die Ejektionsfraktion (EF) nimmt ab. [4, 5] In einem weiteren Versuch die EF aufrecht zu erhalten, dilatiert der Ventrikel um die Vorlast zu erhöhen und damit nach dem Frank-Starling-Mechanismus die EF konstant zu halten. Die Dilatation erhöht allerdings wieder die Wandspannung, die Nachlast ist zu hoch für den dilatierten Ventrikel und somit nimmt die Ejektionsfraktion ab. [6, 7]

1.1.1.2 Ätiologie

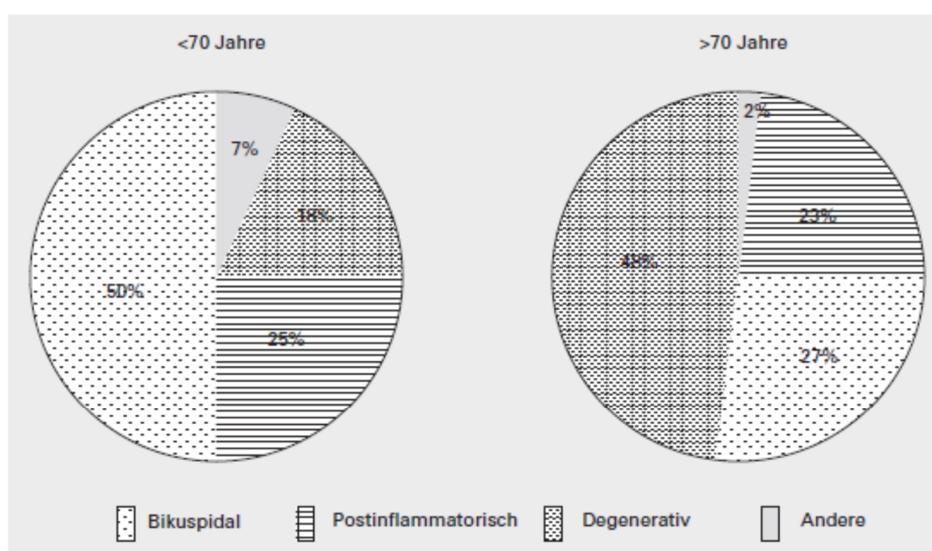


Abbildung 1

Ätiologie der Aortenstenose in zwei verschiedenen Altersgruppen (modifiziert nach Passik CS, et al. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. Mayo Clin Proc 1987;62:119–23).

Von 646 Patienten, die zwischen 1981 und 1985 einen Aortenklappenersatz wegen einer reinen Aortenstenose erhalten hatten, zeigten 50% der unter 70jährigen (n = 324) Verkalkungen einer bikuspidalen Aortenklappe. Bei den Patienten über 70 Jahren (n = 322) bildeten jene mit einer degenerativen Stenose die grösste Gruppe.

Abbildung 1–1: Ätiologie der Aortenklappenstenose

Quelle: [5], S. 627

Bei der AS wird zwischen angeborener und erworbener unterschieden. Die häufigste Form der erworbenen AS ist die degenerative, kalzifizierende AS. Als Risikofaktoren werden die der Atherosklerose vermutet. Eine mittlerweile in den Industrienationen, durch konsequente Antibiotikagabe, seltenere Ursache ist die postreumatische AS, die in vielen Fällen auch mit einer Aorteninsuffizienz einhergeht. Je nach dem Alter der Patienten ist bei jüngeren Patienten die kongenitale Aortenklappenstenose, bei Patienten im mittleren Alter (<70 Jahre) eine

kalzifizierende, bikuspidale Aortenklappenstenose und bei älteren Patienten die degenerativ veränderte trikuspidale Aortenklappenstenose am häufigsten. Die angeborene Aortenklappenstenose kann valvulärer, subvalvulärer oder supra-valvulärer Natur sein. Ebenfalls angeboren ist eine bikuspidale Aortenklappe, die anstelle der drei Semilunarklappen nur zwei hat. Bikuspidale Klappen degenerieren schneller als trikuspidale und so lässt sich erklären, dass die durch Kalzifizierung entstehende Aortenklappenstenose einer zweiflügeligen Klappe oft bereits zwischen dem 50.-70. Lebensjahr oder früher operationsbedürftig wird. [5, 8], [2] S. 163

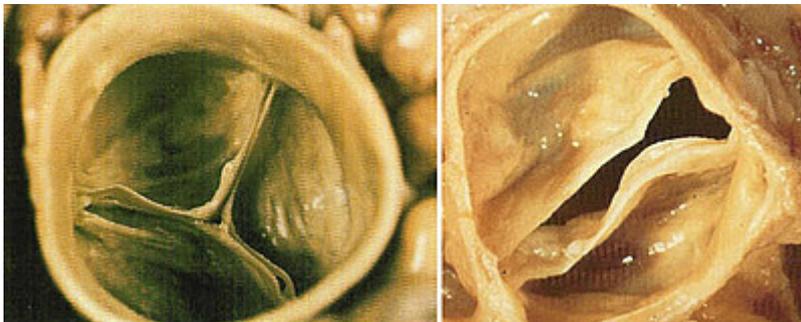


Abbildung 1–2: Normale Aortenklappe /Bikuspide Aortenklappe

Quelle: [9]

1.1.1.3 Klinik

Die Aortenklappenstenose verläuft in der Regel lange klinisch unauffällig. Selbst eine schwere AS kann einige Zeit ohne klinisches Korrelat bestehen, jedoch ist bekannt, dass die fehlende Klinik in manchen Fällen mit einer unbewussten Schonung durch den Patient selbst zu tun hat. Wenn die Aortenklappenstenose symptomatisch wird, kommt es meist zu belastungsabhängigen Symptomen wie: Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel, Synkopen und einer allgemein verminderten Leistungsfähigkeit.[5, 7]

Zu den häufigsten Komplikationen der Aortenklappenstenose gehören Herzrhythmusstörungen, die im schlimmsten Fall im plötzlichen Herztod enden und die Linksherzinsuffizienz. Asymptomatische Patienten haben eine gute Prognose, sobald ein Patient aber symptomatisch wird, sinkt seine Lebenserwartung rapide. Daher werden asymptomatische Patienten je nach Ausprägung und Progression der Erkrankung durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen überwacht. [2] S. 164/5

Die Klassifizierung der Aortenklappenstenose (z.B. leicht, mittelgradig, schwer) zeigt sich in der Literatur als nicht einheitlich. Untenstehende Übersicht aus den ESC-Leitlinien 2012, die sich nahezu mit der Klassifizierung von [10] deckt.

	Aortenklappenstenose
Klappenöffnungsfläche (cm²)	< 1,0
Klappenöffnungsflächenindex (cm²/m²KOF)	< 0,6
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	> 40^a
Max. Flussgeschwindigkeit (m/s)	> 4,0^a
Geschwindigkeitsquotient	< 0,25

Tabelle 1-1: Echokardiographische Kriterien einer schweren Aortenklappenstenose

Quelle: [11]

^aBei Patienten mit erhaltener LVEF bzw. normalem transvalvulärem Fluss.

In der aktuellen ESC-Leitlinie von 2017 werden folgende, durch bildgebende Verfahren messbare Parameter als Risikofaktoren für eine schwere Aortenklappenstenose angegeben:

Nach [12], S. 28, Table 35.3.1

- Linksventrikuläre Hypertrophie
- Reduzierte longitudinale LV-Funktion
- Mittlerer Druckgradient 30-40 mmHg
- Klappenöffnungsfläche $\leq 0,8$ cm²
- Vermindertes Schlagvolumen (≤ 35 ml/m²), von anderen Verfahren als der Doppler-Echokardiographie bestätigt.

1.1.1.4 Diagnostik

Bei der **klinischen Untersuchung** zeigt sich ein spindelförmiges, raues, systolisches Herzgeräusch mit p.m. im 2. ICR rechts parasternal, das sich deutlich vom 1. Herzton abhebt und in die Aa. carotis weitergeleitet wird. Dort kann ggf. auch ein Schwirren getastet werden. Ebenfalls auffällig ist ein Puls mit niedriger Blutdruckamplitude und einem langsamen Anstieg (Pulsus tardus et parvus). Die niedrige Amplitude ist der Stenose gedankt, die einen hohen transvalvulären Gradienten generiert, prästenotisch hohe Drücke und poststenotisch niedri-

ge Drücke. Des Weiteren kann bei bereits bestehender konzentrischer Linksherzhypertrophie ein verbreiteter Herzspitzenstoß getastet werden.

Bestimmung der natriuretischen Peptide (z.B. BNP, pro-BNP), u.A. bei asymptomatischen Patienten als Quantifizierung der Herzinsuffizienz.

Die **Echokardiographie (TTE, TEE)** ist das Diagnostikum der Wahl. Bevorzugt das TTE, da es schnell, weniger aufwändig und risikoärmer durchzuführen, kostengünstig und gut verfügbar ist. Wichtig ist die Darstellung der Klappe (fibrotische Verdickung, Verkalkung, Taschenanomalie, Beweglichkeit), Quantifizierung der Stenose, (Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit, Berechnung des mittleren Druckgradienten und der Klappenöffnungsfläche) sowie die Beurteilung von Morphologie und Pumpfunktion des ganzen Herzens und aller Klappen. Vor allem aber wird bei der Untersuchung ein Augenmerk auf die Aortenklappe und den linken Ventrikel gelegt. Eine transösophageale Echokardiographie kann bei erschwerten TTE-Verhältnissen oder wenn ein V.a. Endokarditis, Thrombus oder Prothesendysfunktion besteht zur weiteren Diagnostik herangezogen werden. Des Weiteren wird das TEE intraoperativ obligatorisch zur Beurteilung der Prothesenfunktion, zum Ausschluss eines paravalvulären Lecks und bei Klappenrekonstruktionen zur Erfolgskontrolle eingesetzt.

Eine weiterführende, nicht-invasive, aussagekräftige Methode ist das **Kardio-CT**, mithilfe dessen indirekt über die Aortenklappenkalzifikation oder direkt über die Planimetrie der Aortenklappenöffnungsfläche Aussagen über die Schwere der AS getroffen werden kann. Des Weiteren kann das Kardio-CT zur Operationsplanung, Beurteilung eines Aortenaneurysmas und je nach CT-Art auch zum Ausschluss einer Koronararteriosklerose genutzt werden.

Ein **Kardio-MRT** kann zur Feststellung einer Fibrosierung des Myokards eingesetzt werden.

Die **Linksherzkatheteruntersuchung** gehört laut Leitlinien zur Beurteilung der Schwere einer Aortenklappenstenose nicht zu den Standard-Untersuchungen.

Röntgen-Thorax: Dort zeigt sich die Kalkeinlagerung der kalzifizierten Aortenklappe, im Laufe der Erkrankung tritt eine Linksverbreiterung der Herzsilhouette in Erscheinung. Im dekompensierten Stadium wird meist ein deutlich vergrößer-

ter Herzschatten (Herz-Thorax-Quotient $>0,5$), sowie eine Lungenstauung beobachtet.

Im **EKG** kann bei einer länger bestehenden, schweren Stenose durch die vorhandene Linksherzhypertrophie ein Linkstyp, ein positiver Sokolow-Lyon-Index ($S_{V1}+R_{V5/6} >3,5\text{mV}$), sowie T-Negativierungen über den Brustwandableitungen V_4 - V_6 auffallen. Auch bei schwerer Stenose kann ein Korrelat im EKG fehlen.

Ein **Belastungstest** (dynamische oder pharmakologische Stressechokardiographie) kann beim klinisch unauffälligen Patienten mit echokardiographisch schwerer Stenose durchgeführt werden, um nachzuweisen ob der Patient unter Belastung symptomatisch wird.

Eine **Koronarangiographie** ist bei den meisten Patienten vor einer Klappenoperation indiziert. Diese sind Patienten mit: Bekannter KHK, Verdacht auf eine Myokardischämie, einer reduzierten LV-Funktion, ≥ 1 kardiovaskulären Risikofaktoren, sowie Männern >40 Jahren und postmenopausale Frauen. Bei Patienten mit geringem oder intermediärem Risiko für eine KHK, sowie bei Patienten bei denen eine Koronarangiographie mit einem erhöhten Risiko einhergeht, sollte die Durchführung eines Kardio-CT's anstelle einer Koronarangiographie in Erwägung gezogen werden. Bei jungen Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (Männer <40 Jahre, prämenopausale Frauen) kann nach den neuen Leitlinien der ESC von 2017 auf eine Koronarangiographie verzichtet werden. [5, 12], [2] S. 164

1.1.1.5 Therapie

Grundsätzlich gibt es zur Therapie der Aortenklappenstenose drei Möglichkeiten:

- Aortenklappenersatz (chirurgisch, kathetergeführt)
- Ballonvalvuloplastie
- Medikamentöse Therapie

Hier wird nur auf die Möglichkeiten des Aortenklappenersatzes (AKE) eingegangen.

Im Folgenden die Empfehlungen zur Therapie der Aortenklappenstenose durch AKE, nach den „ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease“ von 2017“. [12]

A) Ein Aortenklappenersatz bei symptomatischer Aortenklappenstenose (chirurgisch oder kathetergeführt):

- **ist indiziert** bei Patienten mit schwerer AS und einem hohen Gradienten (mittlerer Druckgradient ≥ 40 mmHg oder $V_{\max} \geq 4$ m/s).
- **ist indiziert** bei Patienten mit einer schweren low-flow/low-gradient AS (< 40 mmHg), mit einer reduzierten LVEF und dem Nachweis einer Fluss-/kontraktilen Reserve, die pseudo-schwere AS ausgeschlossen.
- **sollte in Betracht gezogen werden** bei Patienten mit schwerer low-flow/low-gradient AS, einer LV-Dysfunktion ohne Fluss-/kontraktile-Reserve, speziell wenn das CT-Calcium-Scoring eine schwere AS bestätigt.
- **sollte in Betracht gezogen werden** bei Patienten mit einer schweren low-flow/low-gradient (< 40 mmHg) AS und einer normalen LVEF, nach gründlicher Bestätigung der schweren AS.
- **sollte nicht durchgeführt werden** bei Patienten mit schweren Komorbiditäten bei denen unwahrscheinlich ist, dass sich durch den Eingriff die Lebensqualität oder das Überleben verbessert.

B) Ein chirurgischer Aortenklappenersatz bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS:

- **ist indiziert** bei Patienten mit einer LVEF $< 50\%$ für die es keinen anderen Grund gibt.
- **ist indiziert** bei Pat. mit einem auffälligen Belastungstest, bei denen AS-spezifische Symptome bei Belastung auftreten.
- **sollte in Betracht gezogen werden** bei Patienten deren Blutdruck im Belastungstest unter den Richtwert fällt.

C) Ein chirurgischer Aortenklappenersatz sollte bei asymptomatischen Patienten mit normaler EF, ohne auffällige Belastungstests und geringem Operationsrisiko **in Erwägung gezogen werden**, wenn einer der aufgeführten Punkte zutrifft:

- sehr schwere AS, definiert durch eine transvalvuläre Spitzengeschwindigkeit von $>5,5\text{m/s}$.
- schwere Aortenklappenverkalkung und ein Fortschreiten der transvalvulären Spitzengeschwindigkeit $\geq 0,3\text{m/s}$ pro Jahr.
- deutlich erhöhte BNP Werte ($>$ dreifach erhöhter alters- und geschlechtskorrigierter Normwert), die durch wiederholte Messungen bestätigt wurden und für die es keine andere Ursache gibt.
- schwerer Lungenhochdruck (systolischer Ruhe-PAP $>60\text{ mmHg}$ durch invasive Messung bestätigt) ohne andere Erklärung.

D) Begleitende Aortenklappenoperation bei kardiochirurgischen oder Aorta ascendens Eingriffen:

- Ein AKE ist **indiziert** bei Patienten mit schwerer AS, bei denen ein CABG-, andere Klappeneingriffe oder eine Operationen der Aorta ascendens vorgenommen werden soll.
- Ein AKE sollte bei Patienten mit moderater AS, bei denen ein CABG-, andere Klappeneingriffe oder eine Operation der Aorta ascendens vorgenommen werden soll, nach Konsultation des Herz-Teams **in Erwägung gezogen werden**.

(Einteilung nach [12] [13])

Bei Hochrisikopatienten mit einer schweren AS, die für einen operativen Aortenklappenersatz nicht in Frage kommen, kommt als therapeutische Alternative die kathetergeführte Aortenklappenimplantation (**TAVI**) in Betracht. Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation ist ein minimalinvasives Verfahren und wird am schlagenden Herzen, ohne Eröffnung des Brustkorbs durchgeführt. [14, 15] Die genauen Empfehlungen bei welchen Patienten welches Verfahren

zum AKE angewendet wird, können den „ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease“ von 2017“ entnommen werden. [12]

1.1.2 Aortenklappeninsuffizienz

1.1.2.1 Pathophysiologie

Eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) beschreibt die Unfähigkeit der Aortenklappe dicht zu schließen, sodass es in der Diastole zu einem Rückfluss des Blutes aus der gedehnten Aorta ascendens in den linken Ventrikel kommt. Dieser Rückfluss führt zu einem erhöhten enddiastolischen Volumen (erhöhte Vorlast), die enddiastolische Wandspannung steigt. Um die erhöhte Volumenbelastung zu kompensieren, wird die Vorlast-Reserve genutzt. Nach dem Frank-Starling-Mechanismus, kann das Herz bei einer Myokardvordehnung durch die erhöhte Volumenbelastung kräftiger kontrahieren und die Auswurfraction erhöhen. Um die bei chronisch erhöhter Volumenbelastung erhöhte Wandspannung zu normalisieren, hypertrophiert die linke Herzkammer exzentrisch. [16, 17]

Durch das Fortschreiten der AI werden im Laufe der Zeit alle Kompensationsmechanismen erschöpfen. Zusätzlich benötigt das dilatierte und hypertrophierte Myokard mehr Sauerstoff, dieses wird durch die diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels aber schlechter perfundiert, da der hypertrophierte, starre Ventrikel schlechter relaxieren und somit auch mit weniger Volumen gefüllt werden kann. Hinzu kommt der immer größer werdende Rückflussjet durch die sich verschlechternde AI, der von den Koronarien weg, zurück in die linke Kammer fließt. Durch das beschriebene Sauerstoffdefizit kommt es zum Untergang von Myozyten und zum fibrotischen Umbau des linken Herzens. Daraus resultiert eine Abnahme der Kontraktilität und der Auswurfleistung, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nimmt ab. [16, 18–20]

1.1.2.2 Ätiologie

Die AI wird in eine akute und eine chronische Form unterteilt. Die untenstehende Tabelle gibt eine gute Übersicht über Erkrankungen, die zu einer AI führen. Die häufigste Ursache der akuten AI ist die bakterielle Endokarditis, die häufigsten Gründe für eine chronische AI sind die altersbedingte, degenerative aorto-

annuläre Ektasie, eine kongenital bikuspid-angelegte Klappe oder ein Z.n. Endokarditis. [3, 21], [2] S.166

Verlauf	Ätiologie
Akut	Aortendissektion, Endokarditis
Chronisch	Primär
	Degenerative Veränderungen
	Bikuspide Klappe
	Endokarditis
	Sekundär (Dilatation der Aortenwurzel)
	Genetisch (Marfan, Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos, Turner, familiär nicht-syndromatisch)
	Assoziiert mit bikuspidaler Klappe
	Idiopathisch
	Degenerativ (Alter, Hypertonus, Arteriosklerose)
	Infektiös (Syphilis, Salmonella, Staphylokokken)
	Inflammatorisch (Riesenzellerarteriitis, Takayasu Arteriitis)

Tabelle 1-2: Ätiologie der Aortenklappeninsuffizienz

Quelle: [21]

1.1.2.3 Klinik

Die Klinik von akuter und chronischer AI muss unterschieden werden. Hier wird nun die Klinik der chronischen AI beschrieben. Zur akuten AI siehe Absatz „Akute Aorteninsuffizienz“.

Bei einem chronischen Verlauf der Erkrankung hat das Herz die Möglichkeit sich langsam an die sich meist progredient verschlechternde Insuffizienz zu gewöhnen, sodass die oben beschriebene Pathophysiologie eintritt.

Die chronische Aorteninsuffizienz kann je nach Schwere der Insuffizienz, lange Zeit klinisch unauffällig verlaufen. Häufig fällt die chronische AI bei Routineuntersuchungen durch ein als „hauchend oder gießend“ beschriebenes, diastolisches decrescendo Herzgeräusch unmittelbar nach dem 2. Herzton, mit p.m über Erb, oder einen sogenannten Pulsus celer et altus (Wasserhammerpuls) auf. Dieser kommt durch die erhöhte Blutdruckamplitude zustande, da der systolische Druck normal oder erhöht (erhöhtes Schlagvolumen) und der diastolische Druck erniedrigt ist. Die Abnahme des diastolischen Blutdrucks kommt daher, dass durch die Regurgitation, die Aorta weniger Volumen speichert und somit auch während der Diastole weniger Blut auswerfen kann. Des Weiteren können bei der Inspektion des Patienten sichtbar pulsierende Karotiden, ein

Kapillarpuls der Fingernägel, eine pulsierende Uvula, sowie ein blasses Hautkolorit auffallen. Die häufigsten Symptome der chronischen AI sind: Palpitationen, eine Abnahme der Leistungsfähigkeit und Dyspnoe. Es kann auch zu Angina pectoris-Beschwerden und Synkopen kommen. Meist stehen jedoch die zuerst genannten Symptome und die Zeichen der Linksherzinsuffizienz, gegebenenfalls des Lungenödems im Vordergrund. [21, 22], [2] S. 166

1.1.2.4 Diagnostik

Die **Echokardiographie** (TTE, TEE) stellt die Grundlagendiagnostik (schnell und wenig-/nicht-invasiv) bei einem Verdacht auf eine AI dar. Hier kann die Morphologie des Herzens, der Herzklappen und die Pumpfunktion beider Ventrikel beurteilt und gegebenenfalls Endokarditisvegetationen festgestellt werden. Ebenso kann mithilfe des TTE's und der Doppler/Duplex-Funktion die Regurgitation über der Aortenklappe dargestellt (diastolischer AI-Jet/ Vena contracta/effektive Regurgitationsfläche) und gemessen werden. Des Weiteren kann die Pumpfunktion und Morphologie vor allem des linken Ventrikels und der Aortenklappe dargestellt werden und somit Rückschlüsse auf die durch die AI verursachte Schädigung gezogen werden. Eine transösophageale Echokardiographie kann bei erschwerten TTE-Verhältnissen oder wenn ein V.a. Endokarditis, Thrombus oder Prothesendysfunktion besteht, zur weiteren Diagnostik herangezogen werden. Des Weiteren wird das TEE intraoperativ obligatorisch zur Beurteilung der Prothesenfunktion, zum Ausschluss eines paravalvulären Lecks und bei Klappenrekonstruktionen zur Erfolgskontrolle eingesetzt. Der Schweregrad der AI kann mittels Echokardiographie oder eines Kardio-MRT's dargestellt werden. Ein **Kardio-MRT** sollte bei unzureichender echokardiographischer Untersuchungsqualität oder bei unklaren Befunden eingesetzt werden. Die Beurteilung des Schweregrades erfolgt durch die Auswertung verschiedener Parameter. Diese sind: Klappenmorphologie, Farbdoppler-Insuffizienz-Jet, CW-Dopplersignal des Insuffizienz-Jets, Breite der Vena contracta, holodiastolische Flussumkehr in der Aorta descendens, effektive Rückflussöffnungsfläche (EROA), Druckhalbwegszeit, Rückflussvolumen, Rückflussgeschwindigkeit und ein vergrößerter linker Ventrikel. Ein spezifisches **Kardio-CT** wird bei Patienten mit einer Dilatation der Aortenwurzel zur Planung des operativen Eingriffes empfohlen. [12]

Im **Röntgen-Thorax** zeigt sich bei länger bestehender, schwerer AI eine Veränderung der Herzsilhouette nach links, bis zur sogenannten Holzschuhform, mit einer Dilatation der Aorta ascendens.

Im **EKG** zeigt sich, wenn vorhanden, eine Linksherzhypertrophie, im Sinne eines erhöhten Sokolow-Lyon-Index (siehe Erklärung bei AS).[2] S.166-168

1.1.2.5 Akute Aortenklappeninsuffizienz

Die akute AI wird bereits nach kurzer Zeit symptomatisch, da die linke Herzkammer keine Zeit hat, sich auf die erhöhte Volumenbelastung einzustellen. Es kommt zur Linksherzdekompensation und durch den Rückstau in den linken Vorhof und die Lunge zum Lungenödem und Pleuraerguss, später zu einer dekompensierten, globalen Herzinsuffizienz. [2] S. 166-168 Akut wird empfohlen den Blutdruck durch Vasodilatoren zu senken. Nach den „ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease“ von 2017, ist ein sofortiges operatives Vorgehen indiziert. [3, 12]

1.1.2.6 Therapie

Ziel der Therapie bei einer chronischen AI ist es, den Tod, irreversible Schäden des linken Ventrikels und aortale Komplikationen zu verhindern, sowie Symptome abzumildern. [12]

Zur chirurgischen Therapie: Grundsätzlich gibt es im Gegensatz zur Therapie der AS hier in manchen Fällen die Möglichkeit der Klappenrekonstruktion. [12, 22], [2] S.166-168

Im Folgenden die Empfehlungen zur Therapie der Aortenklappeninsuffizienz, nach den „ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease“. [12]

Ein Aortenklappenersatz bei Patienten mit schwerer AI ist:

- **indiziert** beim symptomatischen Patient.
- **indiziert** beim asymptomatischen Patient mit einer ruhenden LVEF $\leq 50\%$.
- **indiziert** wenn aus einem anderen Grund ein herzchirurgischen Eingriff durchgeführt wird.

- bei ausgewählten Patienten **im Herzteam zu diskutieren**, wenn die Aortenklappenreparation eine mögliche Alternative wäre.
- **in Erwägung zu ziehen** bei asymptomatischen Patienten mit einer ruhenden LVEF >50% und einem stark dilatierten linken Ventrikel (enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser >70mm oder endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser >50 mm).

Bei Patienten mit einer Aortenwurzelerkrankung oder einem Aneurysma der Aorta ascendens (unabhängig von der Schwere der AI) ist:

- im jungen Alter bei Aortenwurzeldilatation oder trikuspiden Aortenklappen eine **Aortenklappenreparation** vom erfahrenen Operateur **empfohlen**.
- ein **AKE indiziert**, wenn diese am Marfan Syndrom und einer Aortenwurzelerkrankung mit einem max. Durchmesser der Aorta ascendens > 50 mm leiden.
- bei primär nötigem Aortenklappenersatz, der **Ersatz der Aortenwurzel** oder der **Aorta ascendens** bei einem Durchmesser ≥ 45 mm **zu erwägen**, speziell bei bikuspiden Aortenklappen.

Ein **AKE** sollte bei Patienten mit Aortenwurzelerkrankung **in Erwägung gezogen werden**, wenn der max. Durchmesser der Aorta ascendens die folgenden Werte erreicht:

- ≥ 45 mm beim Marfan Syndrom und zusätzlichen Risikofaktoren* oder TGFBR1- oder TGFBR2-Genmutation (Loeys-Dietz Syndrom eingeschlossen).
- ≥ 50 mm bei bikuspiden Aortenklappen mit zusätzlichen Risikofaktoren* oder Aortenisthmusstenose.
- ≥ 55 mm bei allen anderen Patienten.

(Einteilung nach [12, 13]; *Siehe [12], S. 19, Table 35.2.1, unter e)

Ein abwartendes Verhalten mit jährlichen Verlaufskontrollen wird bei Patienten mit geringer bis moderater AI, normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion und

einem linksventrikulären endsystolischen Diameter <50mm empfohlen. Eine medikamentöse Therapie mit Vasodilatoren und Inotropika wird z.B. bei akuter AI zur Verbesserung der schweren Herzinsuffizienz bis zur Klappenoperation oder bei nicht-operablen Patienten empfohlen. [12, 21]

1.2 Möglichkeiten des Aortenklappenersatzes

Aortenklappenprothesen können in biologische und mechanische Prothesen unterteilt werden.

1.2.1 Mechanischer Klappenersatz

Mechanische Klappen werden bereits seit den frühen 1960-Jahren implantiert. [23] Sie bestehen aus mehreren Materialien wie zum Beispiel pyrolytischem Kohlenstoff, Titan, Silikon, Keramik oder Teflon. [24, 25] Mechanische Klappen haben eine lange Lebensdauer. Nach den ESC-Leitlinien von 2017 werden diese bei Patienten mit einem Risiko für einen strukturellen Herzklappenverschleiß empfohlen. Des Weiteren sollte bei Patienten <60 Jahre (als AKE) oder Patienten mit einer Lebenserwartung von >10 Jahren und einem erhöhten Reoperationsrisiko der Einsatz einer mechanischen Klappe in Erwägung gezogen werden. [12, 13]. Der Patient muss aufgrund der hohen Thrombogenität der mechanischen Klappe sein restliches Leben antikoaguliert werden. Der bei Schluss der Herzklappe hörbare Prothesenklick wird von Patienten teilweise als belastend wahrgenommen. Die momentan implantierten mechanischen Klappen sind: Doppelflügelklappen oder Monokippscheibenprothesen, siehe Abbildungen. [26–28]



Abbildung 1–3: Medtronic Open Pivot™ Doppelflügelklappe

Quelle: [29]



Abbildung 1–4: Medtronic Hall Easy Fit Monokippscheibenprothese

Quelle: [30]

1.2.2 Biologischer Klappenersatz

Biologische Klappen stammen entweder von einem verstorbenen Mensch (Homo-/Allograft), vom Patienten selbst (Autograft) oder sind tierischen Ursprungs (Heterograft). Heterografts sind meist Schweineaortenklappen oder Herzklappen, die aus Rinderperikard gefertigt wurden. Diese werden zur Verbesserung der Stabilität und zur Minimierung der Antigenität mit Glutaraldehyd behandelt. Zur Prävention/Verlangsamung einer Kalzifizierung/Degeneration der biologischen Klappen, können diese zusätzlich mit Alphaaminoölsäure behandelt werden. Damit wird erreicht, dass die zarten Klappensegel möglichst stabil werden, das Immunsystem des Empfängers das schweinisches Gewebe nicht als solches erkennt und eine Verkalkung der Klappensegel möglichst lange abgewendet werden kann. [31, 32] Die Vorteile der biologischen Klappen liegen in ihrer geringeren Thrombogenität, die Patienten müssen nicht antikoaguliert werden. Der wohl größte Nachteil ist die schnellere Degeneration der Klappen, die Degenerationsrate verhält sich umgekehrt proportional zum Patientenalter. [13, 26, 27, 33, 34]

Laut den neuen ESC-Leitlinien von 2017, **wird ein biologischer Klappenersatz in folgenden Fällen empfohlen:** nach [12]

- beim gut informierten Patienten mit Wunsch nach einer biologischen Klappe.
- bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko oder wenn eine gute Antikoagulation (AK) nicht garantiert werden kann. (u. A. bei schlechter Compliance, Lebensstil mit einer Antikoagulation nicht vereinbar)

- bei Reoperation von Patienten mit Z.n. mechanischer Klappenthrombose unter suffizienter AK.

Ein biologischer Klappenersatz sollte laut Leitlinien in Erwägung gezogen werden:

- bei Patienten mit geringer Reoperationswahrscheinlichkeit und/oder geringem Reoperationsrisiko.
- bei Frauen mit Kinderwunsch.
- bei Patienten >65 Jahren (als AKE) oder Patienten deren Lebenserwartung geringer ist, als die zu erwartende Haltbarkeit einer biologischen Klappe.

Bei Patienten im Alter zwischen 60-65 Jahren sind sowohl mechanische als auch biologische Klappen (als AKE) in Erwägung zu ziehen, hier empfiehlt die Leitlinie eine sorgfältige Prüfung aller anderen Faktoren.

[12]

Klappentyp	Definition
Autograft	Herzklappe vom selben Individuum
Homograft/ Allograft	humane, postmortem entnommene Herzklappe
Xenograft	künstliche oder mechanische Herzklappe
Heterograft	artfremde Klappe (Schwein, Rind)

Abbildung 1–5: Biologischer Aortenklappenersatz

Quelle: [26]

Ein weiteres Merkmal das die Heterografts unterscheidet ist, ob sie gerüsttragend (stented) oder gerüstlos (stentless) sind. Die gerüsttragende Variante wurde vor der gerüstlosen Klappe entwickelt, dabei ist das tierische Material auf einen Ring aus Kunststoff oder Metall aufgezogen, welcher die Klappe in Form hält. Diese Klappen sind formstabil und einfacher zu implantieren. Die gerüstlose Herzklappe hat eben diesen Ring nicht, ist technisch anspruchsvoller in der Implantation, hat aber durch den fehlenden Ring eine größere Aortenöffnungsfläche und eine bessere Hämodynamik mit kleineren transvalvulären Gradienten. [26, 27, 34, 35]

1.2.2.1 Autologer Klappenersatz

Eine Möglichkeit des autologen Klappenersatzes ist die Operation nach Ross, diese wurde vom Namensgeber Donald Ross 1967 erstmals durchgeführt. Hierbei wird die kranke Aortenklappe durch die patienteneigene Pulmonalklappe ersetzt. An die Stelle der Pulmonalklappe wird ein Aortenklappen-Homograft transplantiert. [36] Vorteile sind die guten hämodynamischen Eigenschaften, das potentielle Mitwachsen des Autografts bei pädiatrischen Patienten, ein geringes Degenerations- und Endokarditisrisiko, sowie eine geringe Thrombogenität, die keine dauerhafte Antikoagulation erfordert. Nachteilig ist die begrenzte Verfügbarkeit von Homografts sowie die Tatsache, dass aus einem Einklappeneingriff ein Zweiklappeneingriff gemacht wird und die sich entwickelnde Kalzifizierung des Homografts. [8, 26, 36, 37]

1.2.2.2 Gerüstloser biologischer Aortenklappenersatz

Seit Anfang der 1990-Jahre gibt es auch Aortenklappen ohne Ringgerüst, sogenannte Stentless-Klappen. Diese sollen mit einer möglichst physiologischen Hämodynamik der natürlichen Aortenklappe am Nächsten kommen. Sie bieten durch den fehlenden Ring eine größere Aortenklappenöffnungsfläche mit einem geringeren mittleren Druckgradienten und einer damit einhergehenden schnelleren Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie, z.B. bei Zustand nach Aortenklappenstenose. Ebenfalls konnte eine verbesserte Durchblutung der Herzkranzgefäße und eine größere Koronarreserve als bei gerüstbasierten, biologischen Klappen festgestellt werden. Allerdings verlängert sich durch die im Gegensatz zu den gestenteten Aortenklappen anspruchsvollere Implantation die Aortenklamm- und Bypasszeit. [26, 34, 35, 38, 39]

Die ungestenteten Klappenprothesen können in den folgenden, 4 verschiedenen Techniken implantiert werden:

- **Full Root Technik**= die gesamte Aortenwurzel wird ersetzt, die Koronargefäße müssen an die Prothese angenäht werden.
- **Subkoronare Technik**= die erkrankten Klappensegel werden entfernt und alle Sinus der Prothese werden ausgeschnitten, sodass die Klappe von luminal eingenäht werden kann.

- **Modifizierte subkoronare Technik**= die erkrankten Klappensegel werden entfernt und der rechte und linke Sinus der Prothese ausgeschnitten, die Klappe eingenäht.
- **Root Inclusion Technik**= hierbei werden die erkrankten Klappensegel entfernt, die Prothese wird in die Aorta des Patienten eingebracht, nachdem der koronarietragende Teil des rechten und linken Sinus der Prothese herausgeschnitten wurde, sodass die Koronarostien des Patienten wieder Zugang zur Aorta haben. Die Aortenklappenprothese wird eingenäht. [28, 34, 40]

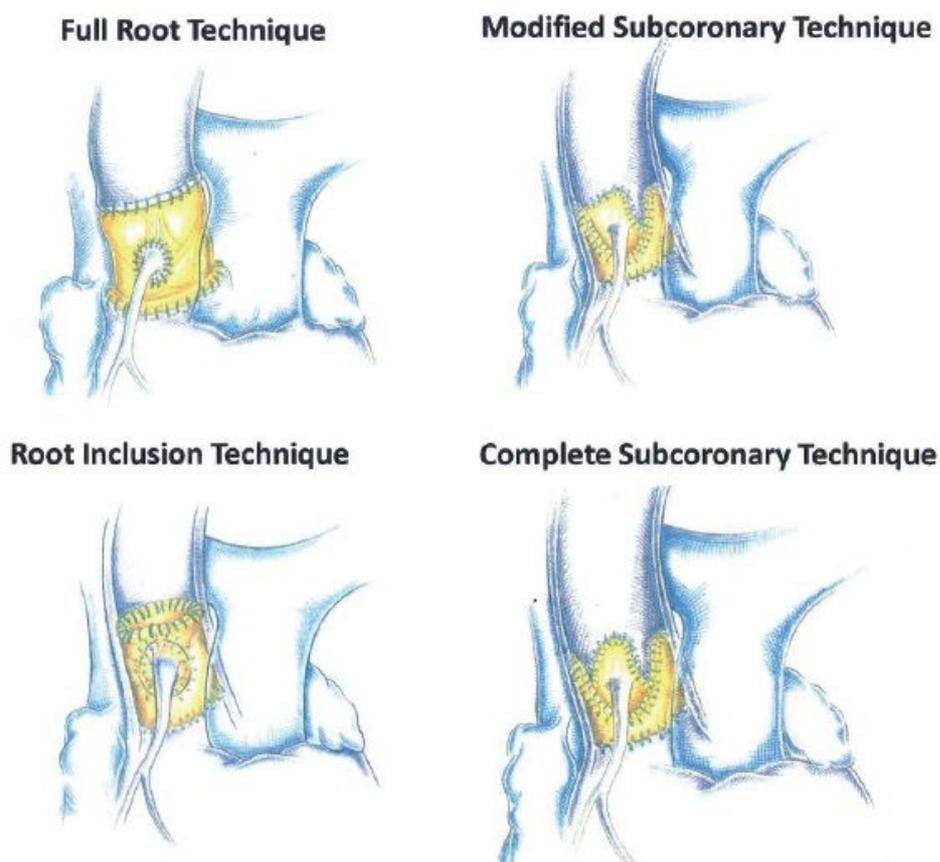


Abbildung 1–6: Operationstechniken zur Implantation einer gerüstlosen, biologischen Aortenklappenprothese

Quelle: [34], S. 79



Abbildung 1–7: Medtronic Freestyle® Herzklappe

Quelle: [41]

1.2.2.3 Medtronic Freestyle® Aortenklappenprothese

Die in dieser Studie beschriebene Medtronic Freestyle® Stentless Bioprothese (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) ist eine biologische, gerüstlose Aortenklappe porcinen Ursprungs. Diese wird in einem speziellen Null-Druck-Verfahren, mit Glutaraldehyd und Alphaaminoölsäure behandelt, um die in 1.2.2 beschriebenen Effekte zu erzielen. An der Wurzel der Aortenklappe befindet sich ein schmales Band aus Polyester, um die proximale Nahtlinie zu verstärken, sowie die Myokardanteile der Schweineklappe zu bedecken und so die Antigenität zu minimieren. Die Medtronic Freestyle®-Klappe ist seit 1996 auf dem Markt. [32] Die Klappe zeigt sehr gute hämodynamische Werte, eine Verminderung der linksventrikulären Hypertrophie in den ersten 6 Monaten, sowie gut Langzeitwerte bezüglich der Degenerationsraten. [32, 40]

1.2.3 Aortenklappenersatz bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF

Nachdem in den letzten 50 Jahren Aortenklappenersatz-Operationen immer weiter optimiert wurden, sind Patienten mit einer stark eingeschränkten LVEF noch immer als Risikokollektiv bekannt. Da die zugrunde liegenden Erkrankungen der Aortenklappenstenose und Aortenklappeninsuffizienz meist lange Zeit asymptomatisch verlaufen, stellen sich die Patienten in einem weit fortgeschrittenen Stadium vor, oftmals ist hier bereits die LVEF eingeschränkt. [6]

AKE-Operationen bei Patienten mit eingeschränkter LVEF gehen mit einer erhöhten peri- und postoperativen Letalität einher und gelten daher als Risiko-

gruppe. [20, 42–44] Duarte et al. beschreibt, dass bei Patienten mit einer Aortenklappenerkrankung und einer LVEF <30% die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts rund doppelt so hoch ist, wie in der Vergleichsgruppe mit einer LVEF zwischen 30-40%. [43]

Andere Studien zeigen, dass Patienten mit einer stark eingeschränkten LVEF von einer AKE-Operation mit profitieren. Je nach Studie zeigt sich ein gutes, akzeptables oder deutlich verbessertes Langzeitüberleben. Ebenfalls wird von einer deutlichen Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptome (NYHA-Klassen-Aufstieg) berichtet. [6, 18, 19, 43, 45]

Bei Patienten mit Aortenklappenpathologie und einer reduzierten LVEF ist bekannt, dass die Lebenserwartung bei konservativer Therapie schlecht ist. Pereira et al., Ramdas et al. und McCarthy zeigen, dass die AKE-Therapie einer nicht operativen Therapie bei Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und einer schweren Aortenklappenstenose deutlich überlegen ist und mit besseren Überlebenswerten sowie einer Verbesserung des NYHA-Status einhergeht. [18, 19, 46]

Bei Patienten mit einer schweren Aortenklappeninsuffizienz und einer stark eingeschränkten LVEF ($\leq 35\%$), beschreiben Kamath und Kollegen, dass hier ebenfalls die operative Therapie der medikamentösen deutlich überlegen ist, was sich im Vergleich der Überlebensraten beider Gruppen zeigt. Weiterhin wird festgestellt, dass auch Pat. mit einer LVEF <20% von einem AKE profitieren. [47] Chaliki et al. zeigen auf, dass Patienten mit einer sehr schlechten LVEF ($\leq 35\%$) und schwerer AI zwar auch nach geglücktem AKE als Hochrisikopatienten gelten, sich aber die LVEF verbessert und der Großteil der operierten Patienten innerhalb von 10 Jahren nicht herzinsuffizient wird. [48]

Es zeigt sich, dass Patienten mit einer eingeschränkten LVEF zum Risikokollektiv der AKE-Patienten zählen, da die operative Letalität, sowie die Gesamtletalität im Vergleich zu Patienten mit einer nicht eingeschränkten LVEF erhöht ist. [12] Die ESC/EACTS Leitlinie zum Management von Herzklappenerkrankungen von 2017, gibt bei einer eingeschränkten LVEF und schwerer Aortenklappenstenose und -insuffizienz einen Empfehlungsgrad I an, demnach ein AKE in diesen Fällen als effektiv, nützlich oder heilsam gewertet wird. [12] Genauer ist laut

der Leitlinie, bei der symptomatischen und asymptomatischen schweren Aortenklappenstenose und einer LVEF < 50% ein AKE indiziert (Empfehlungsgrad I; Evidenzniveau C). Bei der asymptomatischen, schweren Aortenklappeninsuffizienz und einer ruhenden LVEF \leq 50% ist ebenfalls ein AKE indiziert (Empfehlungsgrad I; Evidenzniveau B). Des Weiteren wird nach den Leitlinien bei schwerer AI und linksventrikulärer Dysfunktion ein AKE empfohlen. [12]

Gerüstloser AKE bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF

In dem von Gulbins et al. verfassten Review Artikel wird beschrieben, dass es sich als vorteilhaft zeigte, einen gerüstlosen Aortenklappenersatz bei Patienten mit einer stark eingeschränkten LVEF zu implantieren. Die Auswertung der wissenschaftlichen Artikel ergab postoperativ eine gute Hämodynamik mit niedrigen transvalvulären Gradienten, die bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF oder einem kleinen Aortenring von Vorteil sind und mit guten perioperativen Werten und verbesserten Überlebensraten einhergehen. [49]

1.3 Ziel der Studie

Das Ziel der Arbeit soll sein, aufzuzeigen, ob und wie sich die Langzeitergebnisse von Patienten mit einer stark eingeschränkten systolischen Herzfunktion (LVEF < 30%) von den Patienten mit einer guten systolischen Herzfunktion (LVEF > 50%), nach einer AKE-Operation mit einer gerüstlosen, biologischen Herzklappe (Medtronic Freestyle®) unterscheiden. Dies wird hier hinsichtlich der Überlebenszeit, der Komplikationen und der Lebensqualität der Patienten in einem Zeitraum von 16 Jahren untersucht.

Die Fragestellung für die hier vorliegende Arbeit lautet:

- Unterscheidet sich die Überlebenszeit der LVEF < 30%- und der LVEF > 50%-Gruppe?
- Wie verhält sich die Inzidenz klappen- und operationsbedingter Komplikationen (Endokarditis, Reoperation, Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Nierenversagen) in den beiden Gruppen?
- Unterscheidet sich die postoperative Lebensqualität der LVEF < 30%- und der LVEF > 50%-Gruppe?

- Wie entwickelt sich die Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassen nach dem Klappenersatz in den beiden Gruppen?

2 Material und Methoden

2.1 Die Studie

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Langzeitstudie von Patienten mit einer stark eingeschränkten und einer normalen LVEF, die aufgrund einer Aortenklappenpathologie eine gerüstlose biologische Klappe (Freestyle®, Firma Medtronic) im Zeitraum 1996-2012 im MediClin®-Herzzentrum Lahr/Baden implantiert bekommen haben. Die Studie wurde vom Ethikrat des Landes Baden-Württemberg (internes Aktenzeichen: F-2012-049) und der Justus-Liebig-Universität in Gießen (AZ.: 192/11) bewilligt.

Das hier beschriebene Kollektiv setzt sich aus AKE-Freestyle® Patienten zusammen, die präoperativ eine LVEF von entweder <30% oder >50% zeigten und im oben genannten Zeitraum im MediClin®-Herzzentrum Lahr/Baden operiert wurden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde echokardiographisch (TTE, TEE) oder koronarangiographisch gemessen. Da es sich hier um eine retrospektive Studie handelt konnte nicht rückwirkend festgestellt werden, bei welchem Teil der Patienten ein TTE, ein TEE oder eine Koronarangiographie zur Messung der LVEF angewendet wurde.

Einschlusskriterien der Studie:

- Die Implantation einer Freestyle® Aortenklappe zwischen dem 01.01.1996-31.12.2012 im Mediclin®-Herzzentrum Lahr/Baden
- Eine präoperative LVEF <30% oder >50%

Ausschluss aus der Studie:

Zum Ausschluss führte der Wunsch auf Nichtteilnahme. Im Kollektiv eingeschlossen sind Mehrfachoperationen wie CABG- und Mehrklappeneingriffe.

Stichproben

Das Dissertationen-übergreifende-Gesamtkollektiv (Grundlage für insgesamt vier Dissertationen, die Vorliegende eingeschlossen) umfasste die Daten von 4314 Patienten, die eine gerüstlose biologische Klappe (Freestyle®, Firma Medtronic) im Zeitraum 1996-2012 im MediClin®-Herzzentrum Lahr/Baden im-

plantiert bekommen haben. Aus dem Dissertationen-übergreifende-Gesamtkollektiv entstandene Literatur [50, 51].

Das in dieser Arbeit beschriebene Gesamtkollektiv besteht aus 2854 Probanden (100%) und 2 Stichproben: Stichprobe LVEF <30% enthielt 606 Probanden (21,2%); Stichprobe LVEF >50% besteht aus 2248 Probanden (78,8%).

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Herzinsuffizienz (HI) ist eine häufige Erkrankung, die vor allem im mittleren Lebensalter auftritt und deren Häufigkeit mit zunehmendem Alter zunimmt. Als die häufigsten Ursachen werden Hypertonie und koronare Herzkrankheit beschrieben. Grundsätzlich kann man die HI auf vielerlei Arten kategorisieren. In dieser Studie wird die HI nach der Pumpphase unterteilt. Somit wird eine systolische (HFrEF=Heart Failure reduced Ejection Fraction) oder eine diastolische Herzinsuffizienz (HFnEF=Heart Failure normal Ejection Fraction oder HFpEF=Heart Failure preserved Ejection Fraction) beschrieben. [2] S. 201-202

Da in der vorliegenden Studie Patienten anhand ihrer präoperativen LVEF unterschieden werden, zählen die Patienten einer hochgradig linksventrikulären Dysfunktion (LVEF <30%) zu der HFrEF-Gruppe. Was aber erwähnt werden muss, ist, dass sich in der LVEF >50% Gruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit auch Patienten befinden, deren Herzfunktion eingeschränkt ist, die LVEF anteilmäßig aber nicht verändert ist. (HFpEF/HFnEF-Gruppe)

2.2 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit wurde zu großen Teilen über Pubmed.gov und scholar.google.de durchgeführt. Von dort konnte bei fehlenden Zugangsberechtigungen über das Uni-Netzwerk der Universität Gießen oder die Homepage der Universitätsbibliothek auf ganze Artikel zugegriffen werden. Zusätzlich wurde mit den angegebenen Büchern gearbeitet. Das Gros der Recherche wurde im Herbst 2016 durchgeführt, einige wenige Paper wurden um Herbst 2017 nachrecherchiert.

2.3 Datenerfassung

Die Erfassung der Daten erfolgte mit drei anderen Promovenden. Das Dissertationen-übergreifende-Gesamtkollektiv der erfassten Daten ist die Grundlage für insgesamt vier Dissertationen, die Vorliegende eingeschlossen. Die Datenerfassung und deren Planung sowie Durchführung wurde zu gleichen Teilen von allen vier Doktoranden erarbeitet. Erfasst wurden die Daten aller Patienten, die eine gerüstlose biologische Klappe (Freestyle®, Firma Medtronic) im Zeitraum 1996-2012 im MediClin®-Herzzentrum Lahr/Baden implantiert bekommen haben.

Die hier verwendeten präoperativen, intraoperativen und frühpostoperativen Daten stammen aus dem MediClin® Herzzentrum Lahr/Baden. Die Follow-up-Daten wurden von den vier Promovenden während Aufenthalt in der oben genannten Klinik erfasst.

Eine ähnliche Langzeitstudie im Herzzentrum Lahr wurde bereits 1996-2006 von Promovenden der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt, diese Studie verwendete die gleichen Fragebögen, wie die hier vorliegende. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie hatte die vorherige eine kürzere Follow-up-Zeit und es wurden auch mechanische Klappendaten erfasst. [28, 52, 53]

Die Datenerfassung erfolgte von Februar 2013-Mai 2015 wobei der Großteil (Überleben, Reoperation) der patientenbezogenen Daten im April 2014 abgeschlossen war. Danach wurden nur noch klappenspezifische Parameter erfasst.

Der Datensatz auf dem die hier vorliegende und drei andere Dissertationen basieren, wurde anonymisiert und zur statistischen Auswertung an das Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität nach Gießen übermittelt.

2.3.1 Erfassung der prä-, intra- und frühpostoperativen Daten

Die prä-, intra- und frühpostoperativen Daten waren im Herzzentrum Lahr bereits erfasst und gespeichert worden, sodass die für die Arbeiten wichtigen Daten aus den verschiedenen Datenbanken extrahiert und zu einer Gesamtdatei zusammengefügt werden mussten. Als Grundlage für unsere Kerndatei wurde die Excel-Datei der vorhergehenden Studie verwendet. Diese enthielt bereits

die prä-, peri- und frühpostoperativen Daten der Patienten, die im Zeitraum 1996-2006 operiert wurden. Eine der Schwierigkeiten bestand darin, dass während der Zeit 2006-2012 zweimal das Kliniksystem gewechselt wurde. Die in den alten Systemen gespeicherten Daten waren erschwert zugänglich und lagen in verschiedenen Formaten vor, die dann in das Format der Kerndatei überführt werden mussten.

2.3.2 Erfassung der Langzeitdaten

Die Langzeitdaten wurden mithilfe des Lahrer Herzfragebogens und dem Nottingham Health Profile erfasst. Beide sind im Anhang enthalten. Außer den oben genannten Fragebögen erhielten die Patienten noch eine zu unterzeichnende Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie eine Einverständniserklärung zur Abfrage von echokardiographischen Daten beim behandelnden Kardiologen.

Die von uns abgeschickten Briefe enthielten: Persönliches Anschreiben, Einverständniserklärung zur Studienteilnahme, Einverständniserklärung zur Abfrage von echokardiographischen Daten beim Kardiologe und einen doppelseitig bedruckten, vierseitigen Fragebogen sowie einen vorfrankierten Rücksendeumschlag. Die Erfassung der Langzeitdaten begann im März 2013 und endete im April 2014. Die von uns erfassten Daten wurden je Datensatz mit dem Kürzel „ng“ (neu Gießen) und einer fortlaufenden Nummer bezeichnet. So konnte zwischen den 1996-2006 operierten Patienten (dg) und den zwischen 2006-2012 Operierten (ng) unterschieden werden.

2.3.2.1 Lahrer Herzfragebogen

Der hier beschriebene Fragebogen wurde im Herzzentrum Lahr entwickelt und zu Forschungs- und Qualitätssicherungsgründen nach herzchirurgischen Eingriffen verwendet. Das dreiseitige Dokument erfragt persönliche Daten wie: die Berufssituation, die Nachklinik/Rehabilitation, Nachuntersuchungen, Probleme der Herzklappe, herzspezifische Symptome, die NYHA-Klassifikation, das Rauchverhalten sowie das Gewicht und enthält zwei Fragen zum Depressionsscreening.

Zu Punkt 8: Die Fragen zur Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA) wurden wie folgt ausgewertet: Die Aussagen wurden von oben nach unten durchnummeriert (1-4), wurde Frage 1 mit „Ja“ beantwortet, entsprach das NYHA IV, wurde Frage 2 mit „Ja“ beantwortet, entsprach das NYHA III, wurde Frage 3 oder 4 mit „Ja“ beantwortet, entsprach das NYHA II. Wurde keine der Antworten mit „Ja“ beantwortet, entsprach das NYHA I.

2.3.2.2 Nottingham Health Profile

Der Nottingham Health Profile (NHP) Fragebogen, umfasst zwei DIN A4 Seiten und 38 Aussagen (Items). Er erfasst die allgemeine subjektive Lebensqualität des Patienten. Der Patient muss die Items wenn zutreffend bejahen, wenn nicht zutreffend verneinen. Die 38 Items werden nach Kohlmann et al. in die folgenden Dimensionen unterteilt:

- Physische Mobilität (8 Items)
- Schmerz (8 Items)
- Emotionale Reaktion (9 Items)
- Energieverlust (3 Items)
- Schlaf (5 Items)
- Soziale Isolation (5 Items)

Beim NHP sind Werte zwischen 0-100 Punkte pro Dimension möglich, je höher der Wert desto schlechter die subjektive Lebensqualität. [54, 55] Der Fragebogen wurde 1980 von Hunt, McKenna und McEwen veröffentlicht und 1997 als deutsche Adaption von Kohlmann und Bullinger ins Deutsche übersetzt, geprüft und zugänglich gemacht. Kohlmann et al. bewerten das NHP als gutes Instrument zur Bewertung der subjektiven Lebensqualität mit einer „befriedigenden Praktikabilität, Reliabilität, Validität und Sensibilität“. [54] (Kohlmann et al., 1997, Seite 175, Zusammenfassung)

2.4 Endgültige Datenbank

Die Endversion der Datenbank die alle von uns erfassten Daten enthält ist eine Excel-Tabelle. Diese wurde aus 3 verschiedenen Excel-Tabellen zusammengefügt, da drei von vier Doktoranden die Daten erfassten. Die Endversion der Ta-

belle wurde dann von dem 4. Doktoranden (medizinische Informatik) zu einer Version zusammengefügt. Aus dieser Enddatei wurde das Kollektiv für die hier vorliegende Studie extrahiert, bestehend aus allen im Zeitraum 1996-2012 operierten AKE- Freestyle®-Patienten mit einer LVEF <30% und einer LVEF >50%.

2.5 Parametererläuterung

Prä-, Peri- und Intraoperative Daten

Der EuroSCORE (**E**uropean **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation) kalkuliert die operative Letalität von Patienten bei herzchirurgischen Eingriffen anhand von patientenbezogenen, herzbezogenen und operationsbezogenen Risikofaktoren. Somit wird eine Einschätzung des operativen Risikos mithilfe des Scores vorgenommen. Je nach Höhe des errechneten Scores kann dann in ein 0-2 niedriges, 3-5 mittleres und >6 hohes Risiko unterteilt werden. [56]

Frühpostoperative Daten

In der vorliegenden Studie wurde das akute Nierenversagen nach den AKIN-Kriterien: Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dL oder Anstieg $\geq 50\%$ des Ausgangswertes innerhalb von 48 Stunden berechnet. [57]

Spätpostoperative Daten

Der Parameter Patientenjahre beschreibt die errechnete Summe aus der jeweiligen Anzahl der Follow-up-Jahre (FU-Jahre) pro Patient. Das heißt z.B.: Patient 1 (10 FU-Jahre) + Patient 2 (12 FU-Jahre)= 22 Patientenjahre.

Eine Art, Daten in einer Langzeitstudie anzugeben, ist es die Anzahl der eingetretenen Ereignisse in einem bestimmten Zeitraum zu beschreiben. Dies ist entweder eine Absolutzahl oder ein Prozentsatz. Eine weitere Möglichkeit ist es, Daten in linearisierter Form anzugeben. Dabei werden Ereignisse/100 Patientenjahre angegeben. Das heißt, dass Ereignisse in Relation zu den kumulierten Patientenjahren gesetzt werden. Was bedeutet, dass die Größe des Kollektivs sowie die Länge der Studie in diesem Parameter berücksichtigt werden. Einige wenige Ereignisse fallen bei einer kleineren Stichprobe mehr ins Gewicht, was sich dann in einem höheren Prozentsatz zeigt, als die gleiche Anzahl von Ereignissen in einer größeren Stichprobe. Bei den prozentualen „Anteilzahlen“ spielt die Länge der Follow-up-Zeit keine Rolle. Wenn jetzt alles in Bezug auf

eine feste Anzahl von Patientenjahren genannt wird, können sich die linearisierten Daten deutlich von den prozentualen „Anteilzahlen“ unterscheiden, da hier noch die Länge des Follow-up-Zeitraumes aller einzelnen Patienten mit in die Berechnung eingeht. Somit kann z.B. bei den spätpostoperativen Ergebnissen zur Reoperation (siehe Abb. 3-6) festgestellt werden, dass der prozentuale Anteil der Reoperierten in der EF50 Gruppe doppelt so hoch war, wie in der EF30-Gruppe. Die linearisierten Daten in beiden Gruppen zeigen sich aber identisch. (Siehe Ergebnisteil)

Bei den Überlebensdaten wird ab 16,5 Jahren Follow-up-Zeitraum auf 17 Jahre gerundet, da sich die im Januar 1996 operierten Patienten im Jahr 2012 bereits in ihrem 17. Jahr nach Operation befanden.

2.6 Statistische Auswertung

Die hier vorliegende Arbeit wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics V21 von einem Doktoranden der Abteilung für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen ausgewertet.

Alle von uns neu erfassten Daten wurden mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung überprüft. Bei dem Großteil der hier vorliegenden Daten muss die Normalverteilungshypothese abgelehnt werden.

Um Zusammenhänge zwischen den Gruppen bei ordinal- und nominalskalierten Daten zu überprüfen, wurde der Chi²-Test verwendet. Metrische Daten wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test miteinander verglichen. Diese werden in Median und Interquantilintervall (meist P05-P90 oder P25-P75) angegeben, das sich hinter dem Median in Klammern befindet. Wenn nicht anders vermerkt, ist in der Regel das 90-Prozent-Interquantilintervall (P05-P95) angegeben.

Das Alpha Niveau der Studie liegt bei: $p=0,05$.

Die Überlebensdaten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.

Zum Umgang mit fehlenden Werten: Generell sind fehlende Werte nicht in die statistischen Berechnungen mit eingeflossen. Der angegebene Prozentsatz bezieht sich immer auf die gültigen Werte des jeweiligen Parameters, nicht auf die ganze Stichprobe. Die Anzahl der gültigen=auswertbaren Daten war in den meisten Fällen nicht vollständig.

2.7 Vollständigkeit der Langzeitdaten

Die Fragebögen wurden an die uns als lebend bekannten Patienten, von denen eine Adresse vorlag, versandt. Zu Studienbeginn bereits verstorbene, sowie Patienten die einer Studienteilnahme widersprochen hatten wurden nicht kontaktiert. Die noch fehlenden, beziehungsweise nicht richtig ausgefüllten Fragebögen von Patienten mit einer uns bekannten Telefonnummer wurden telefonisch kontaktiert. Konnte die Telefonnummer des Patienten nicht aus den Klinikdaten bezogen werden oder erwies sich die Nummer als falsch, wurde versucht die Telefonnummer durch eine Online-Recherche über www.dasoertliche.de in Erfahrung zu bringen. Entpuppte sich auch dieser Weg als Sackgasse, wurde das Meldeamt des uns letzten bekannten Wohnortes des Patienten kontaktiert. Die Meldeämter informierten dann über die neue Adresse oder das Ableben des Patienten. Des Weiteren wurden die Meldeämter kontaktiert, wenn Patienten als verstorben bekannt waren, nicht aber deren genauer Todeszeitpunkt. Das Vital-Follow-Up des gesamten, von allen 4 Promovenden erfassten Kollektivs, ist zu 96,3% vollständig.

Zu dem hier untersuchten Kollektiv:

Die Rücklaufquote der 1517 abgeschickten Fragebögen lag bei 835 (55%). Bei den fehlenden 744 (45%) Fragebögen wurde nach oben genanntem Schema vorgegangen. Von den 1517 als noch lebend bekannten Patienten konnten bei 21 Patienten nicht festgestellt werden, ob diese noch am Leben sind, da weder Adresse noch Telefonnummer hinterlegt waren. Zwei Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Somit ist das Vital-Follow-Up des hier beschriebenen Kollektivs (LVEF<30% und LVEF>50%) zu 99,2% komplett.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Erklärung zu den Tabellenwerten

Alle metrischen Werte werden im Median und wenn nicht anders deklariert im dahinterstehenden Interquantilbereich P05-P95 angegeben. In diesem Bereich befinden sich 90% der gemessenen Werte. In der Regel sind die Werte auf ein Zehntel gerundet.

Bei ordinal- und nominal-skalierten Daten bezieht sich die Absolutzahl auf n. In den Tabellen zeigen sich bei den postoperativen Parametern verschieden große Stichproben (n), diese kommen durch die verschiedenen Datenerfassungen (FB, per Telefon), sowie durch den Datenverlust der Datenzusammenführung aus den verschiedenen Datenbanken zustande. Der Prozentsatz hinter der Zahl bezieht sich immer auf die Anzahl der auswertbaren Daten (n).

3.2 Im Zeitraum 1996-2012 operierte AKE-Freestyle® Patienten

Im Zeitraum 01. Januar 1996 - 31. Dezember 2012 unterzogen sich 4314 Patienten im MediClin® Herzzentrum Lahr/Baden einer Aortenklappenersatzoperation mit der Implantation einer gerüstlosen, biologischen Klappe, der Bezeichnung Freestyle® (Firma Medtronic).

Abbildung 3-1 zeigt die Verteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion aller AKE-Patienten, die im oben genannten Zeitraum eine Freestyle®-Klappe implantiert bekamen.

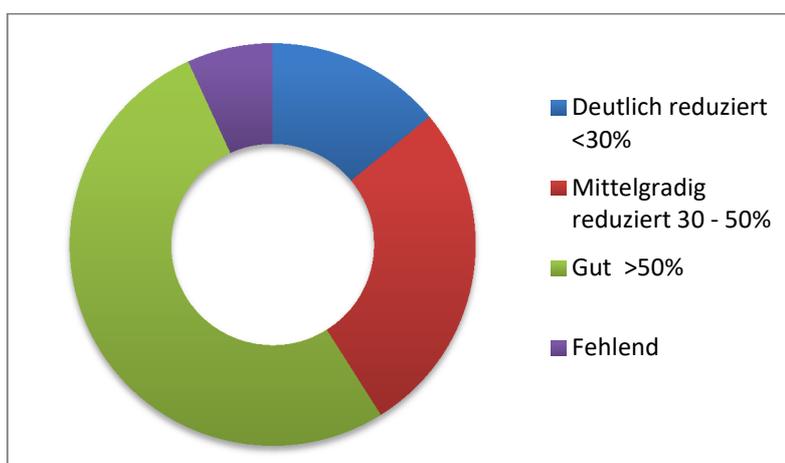


Abbildung 3–1: Präoperative LVEF aller AKE-Patienten 1996-2012 (n = 4314)

Der im Zeitraum 1996-2012 in Lahr operierten Freestyle®-AKE Patienten ergab, dass der Großteil (**52,1%**) eine LVEF >50% und ein kleinerer Teil (**27,0%**) eine LVEF zwischen 30%-50% zeigte. Den kleinsten Anteil (**14,0%**) des Doughnut-Diagramms machte der Teil der Patienten mit einer stark eingeschränkten LVEF <30% aus.

3.3 Patientenkollektiv

Das hier behandelte Kollektiv setzt sich aus Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von kleiner 30% (LVEF<30%), sowie aus Patienten mit einer LVEF von größer 50% (LVEF>50%) zusammen, denen im oben genannten Zeitraum ein Freestyle® Aortenklappenersatz der Firma Medtronic implantiert wurde.

Siehe Abbildung 3-1, roter und grüner Teil des Doughnuts.

Die Stichprobe LVEF <30% enthält 1571 Patientenjahre, die Stichprobe LVEF >50% 10.914 Patientenjahre. Die Patientenjahre des Gesamtkollektives betragen 12.485.

3.4 Präoperative, demographische und EuroSCORE Daten

Die nachfolgende Tabelle zeigt ausgewählte demographische und präoperative Werte der Patientenkollektive.

Patientenparameter	LVEF <30%	LVEF >50%	p
	n=606	n=2248	
Alter (Jahre)	73 (52-84)	73 (53-83)	<0,001
Herren/Damen Quotient (%)	62,5/37,5	53,6/46,4	<0,001
Body Mass Index (kg/m ²) (Interquantilintervall: P05-P75)	27,1 (20,8-30,3)	27,0 (21,0-30,1)	0,76
Aortenklappenstenose (%)	95,5	91,9	0,005
Aorteninsuffizienz (%)	78,3	56,5	<0,001
Aortenklappenstenose und - insuffizienz (%)	72,6	48,4	<0,001
NYHA I (%)	3,8	5,1	<0,001
NYHA II (%)	26,3	29,6	
NYHA III (%)	59,8	57,6	
NYHA IV (%)	9,4	4,5	
Am offenen Herzen voroperiert (%)	10,9	8,7	0,229
Stattgehabter Myokardinfarkt (%)	11,4	2,5	0,368
KHK (%)	53,6	43,1	<0,001
Diabetes mellitus (%)	27,7	23,9	0,048
Arterielle Hypertonie (%)	81,4	77,2	0,034
pAVK (%)	9	7,6	0,285
Stattgehabter Schlaganfall (%)	2,7	5,1	0,14
COPD (%)	38,2	20,7	<0,001
Niereninsuffizienz (%)			<0,001
kompensiert	48,8	18,6	
dekompensiert	2,1	0,9	
Nierenersatzverfahren (%)	1	0,7	0,476
Euroscore (Interquantilintervall: P05-P75)	10 (4 - 13)	6 (1 -9)	<0,001

Tabelle 3-1: Präoperative Patientenparameter

Im Folgenden wird der Einfachheit halber die Bezeichnung EF30 für die Stichprobe der Patienten mit einer LVEF<30%, sowie EF50 für die Stichprobe der Patienten mit einer LVEF>50% verwendet.

Der zur präoperativen Risikoeinschätzung verwendete EuroSCORE zeigt einen deutlich höheren Median der EF30-Gruppe. Dies liegt unter anderem daran, dass die LVEF als Risikofaktor vom EuroSCORE abgefragt wird und diesen bei einer LVEF<30% erhöht, während eine LVEF>50% den Score nicht verändert.

3.5 Intraoperative Daten

Intraoperativer Parameter	LVEF<30%	LVEF>50%	p
OP-Technik			
Ascendensersatz	25 (25,5%)	104 (15,3%)	0,011
Full-Root	17 (14,8%)	204 (15,7%)	0,786
Kombinationseingriff			0,113
Bypass	252 (41,6%)	851 (37,9%)	0,094
Mitralklappe	7 (1,2%)	65 (2,9%)	0,016
Bypass + Mitralklappe	3 (0,5%)	15 (0,7%)	
Trikuspidalklappe	0 (0,0%)	1 (0,0%)	
Mitral- + Trikuspidalklappe	1(0,2%)	2 (0,1%)	
Bypass + Mitral- und Trikuspidalklappe	0 (0,0%)	1 (0,0%)	
Endokarditis	32 (5,3%)	444 (19,8%)	<0,001
Dringlichkeit (Operateur)			<0,001
elektiv	348 (58,1%)	1685 (75,3%)	
dringlich	199 (33,2%)	510 (22,8%)	
notfallmäßig	51 (8,5%)	35 (1,6%)	
Metrische Daten			
Aortenklemmzeit (min.)	74,0 (40,0 - 125,0)	75,0 (43,0-121,0)	<0,001
Bypasszeit (min.)	104,0 (57,0 - 183,0)	105,0 (62,0 - 177,0)	<0,001
Dauer der Operation (min.)	195,0 (118,0 - 355,0)	192,0 (125,0 - 313,0)	<0,001

Tabelle 3-2: Intraoperative Daten

Die Daten zur Operationstechnik (Ascendensersatz, Full-Root) stammen ausschließlich aus dem Zeitraum 1996-2006. Häufigster Kombinationseingriff war ein Aortenklappenersatz (AKE) mit einer Bypass-Operation, welcher in der EF30-Gruppe etwas häufiger als in der EF50-Gruppe vorgenommen wurde. Der Mitralklappen-Kombinationseingriff kam etwas mehr als doppelt so häufig in der EF50-, wie in der EF30-Gruppe vor. Auffällig ist, dass die bei Operation mit einer Endokarditis betroffenen Patienten in der EF50-Gruppe fast viermal so oft

vorkommen, wie in der EF30-Gruppe. Die vom Chirurgen beurteilte Dringlichkeit der AKE-Operation zeigt, ausschließlich der notfallmäßigen Operationen, eine ähnliche Verteilung in den beiden Gruppen. Die vom Chirurgen als notfallmäßig indizierten AKE liegen in der EF30-Gruppe um rund 7 Prozentpunkte höher als in der EF50-Gruppe. Die intraoperativ metrischen Daten unterscheiden sich nur marginal.

3.6 Postoperative Daten

3.6.1 Frühe postoperative Daten

	LVEF <30%	LVEF >50%	p
30-Tages-Letalität(%)	4,4 (n=606)	3,9 (n=2237)	0,096
Rethorakotomie (%)	6,4 (n=598)	6,1 (n=2241)	0,828
Schlaganfall (%)	2 (n=590)	1,1 (n=1827)	0,107
Myokardinfarkt (%)	2,7 (n=598)	1,2 (n=2238)	0,009
ANV (%)	9,9 (n=594)	3,3 (n=2158)	<0,001
Intensivstationsaufenthalt (Tage)	5,0 (1,0-24,0) (n=606)	4,0 (1,0-17,0) (n=2248)	0,001
Krankenhausaufenthalt (Tage)	9,0 (0,0-33,0) (n=606)	8,0 (0,0-21,0) (n=2248)	<0,001

Tabelle 3-3: Frühpostoperative Daten von 2854 Patienten, die im Zeitraum 1996-2012 operiert wurden

Zu Tab. 3-3: Verwendete statistische Verfahren: 30-Tages-Letalität - Kaplan-Meier-Methode; Rethorakotomie, Schlaganfall, Myokardinfarkt, ANV - Chi²-Test; Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt-Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Die 30-Tagesmortalität der beiden Gruppen unterscheidet sich nur geringfügig, diese liegt in der EF30-Gruppe um einen halben Prozentpunkt höher. Die Rethorakotomie zeigt sich in beiden Gruppen bei rund 6%. Schlaganfall, Myokardinfarkt und das akute Nierenversagen kamen in der EF30-Gruppe jedoch deutlich öfter vor. Das akute Nierenversagen kam insgesamt in beiden Gruppen als Komplikation am häufigsten vor, geht aber zulasten der EF30-Gruppe, in der es rund dreimal so oft auftrat wie in der EF50-Gruppe. Die Mediane des Intensivstations- und Klinikaufenthalts unterscheiden sich jeweils nur um einen Tag, wobei die EF30-Gruppe in beiden Fällen den höheren Median und ein breiteres Spektrum der Interquantilintervalle aufweist.

3.6.2 Langzeitdaten

Überleben

	LVEF <30% n=606	LVEF >50% n=2237
5-Jahres-Überleben (%)	56,0 ± 3,6	75,7 ± 1,0
10-Jahres-Überleben (%)	17,8 ± 5,3	44,6 ± 1,6
15-Jahres-Überleben (%)	0	19,8 ± 2,3
17-Jahres-Überleben (%)	0	10,2 ± 4,8

Tabelle 3-4: Überlebensdaten

Bei den Überlebensraten sieht man deutliche Unterschiede zu allen untersuchten Zeitpunkten. Bereits 5 Jahre nach AKE-Operation leben in der EF30-Gruppe nur noch etwas mehr als die Hälfte der Patienten, während in der EF50-Gruppe noch mehr als Dreiviertel der Patienten am Leben ist. In der EF50-Gruppe leben nach 10 Jahren noch etwas weniger als die Hälfte aller Patienten, während in der EF30-Gruppe nur noch weniger als ein Fünftel der Patienten am Leben ist. Nach 12,5 Jahren leben noch rund 12% der EF30-Gruppe. Nach 15 Jahren ist kein Patient der EF30-Gruppe mehr am Leben, während in der EF50-Gruppe noch circa ein Zehntel der Patienten leben.

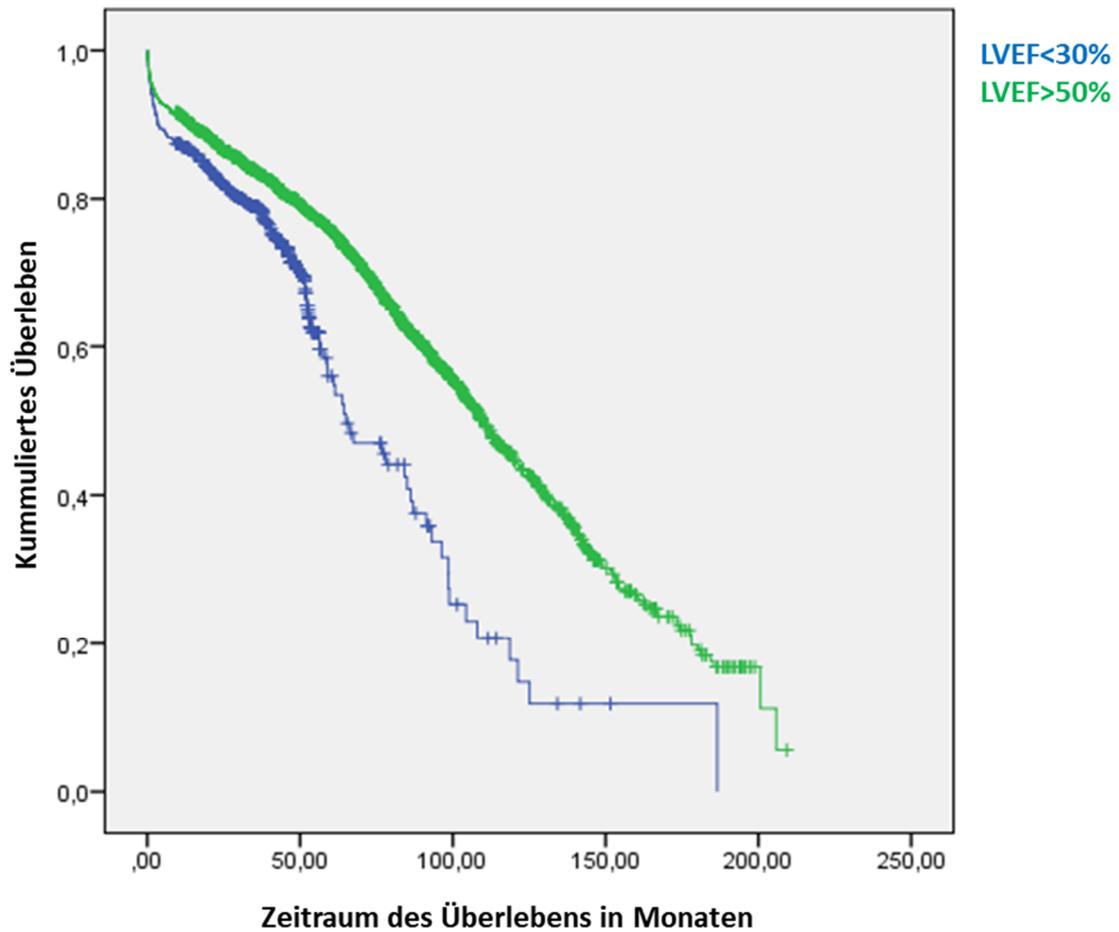


Abbildung 3–2: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier

Survival (%)					
Monate	0	50	100	150	200
LVEF<30% n=596	100	70,5	25,3	11,8	0
LVEF>50% n=2233	100	79,4	55,6	30,2	16,8

Tabelle 3-5: Überlebensdaten zu Abb. 3-2

Komplikationen

	LVEF<30%		LVEF>50%	
	Ereignisrate	Linearisierte ER*	Ereignisrate	Linearisierte ER*
	%	Ereignisse/100 Patientenjahre	%	Ereignisse/100 Patientenjahre
Thromboembolie	0,7 (n=283)	0,13	0,9 (n= 1037)	0,08
Neurologisches Ereignis	3,8 (n= 288)	0,70	3,9 (n= 1076)	0,15
Myokardinfarkt	1,4 (n= 284)	0,25	1,1 (n= 2238)	0,10
Strukturelle Klappen- schädigung	0,2 (n= 606)	0,00	0,8 (n= 2248)	0,16
Paravalvuläres Leck	0 (n= 606)	0,00	0,5 (n= 2248)	0,11
Blutung	2,8 (n= 284)	0,51	2,6 (n= 1067)	0,26
Reoperation	1 (n= 606)	0,38	1,9 (n= 2248)	0,38
Endokarditis	1,7 (n= 288)	0,32	1,6 (n= 1070)	0,16

*Ereignisrate

Tabelle 3-6: Komplikationen im Langzeit-Follow-Up

Die hier dargestellten Komplikationen werden einmal als Anteil (%) der jeweiligen Gruppe dargestellt und linearisiert, als Ereignisse/100 Patientenjahre.

Als die vier häufigsten Komplikationen der Gruppen, nicht linearisiert, (in absteigender Häufigkeit) zeigten sich in beiden Gruppen: Neurologisches Ereignis, Blutung und Endokarditis.

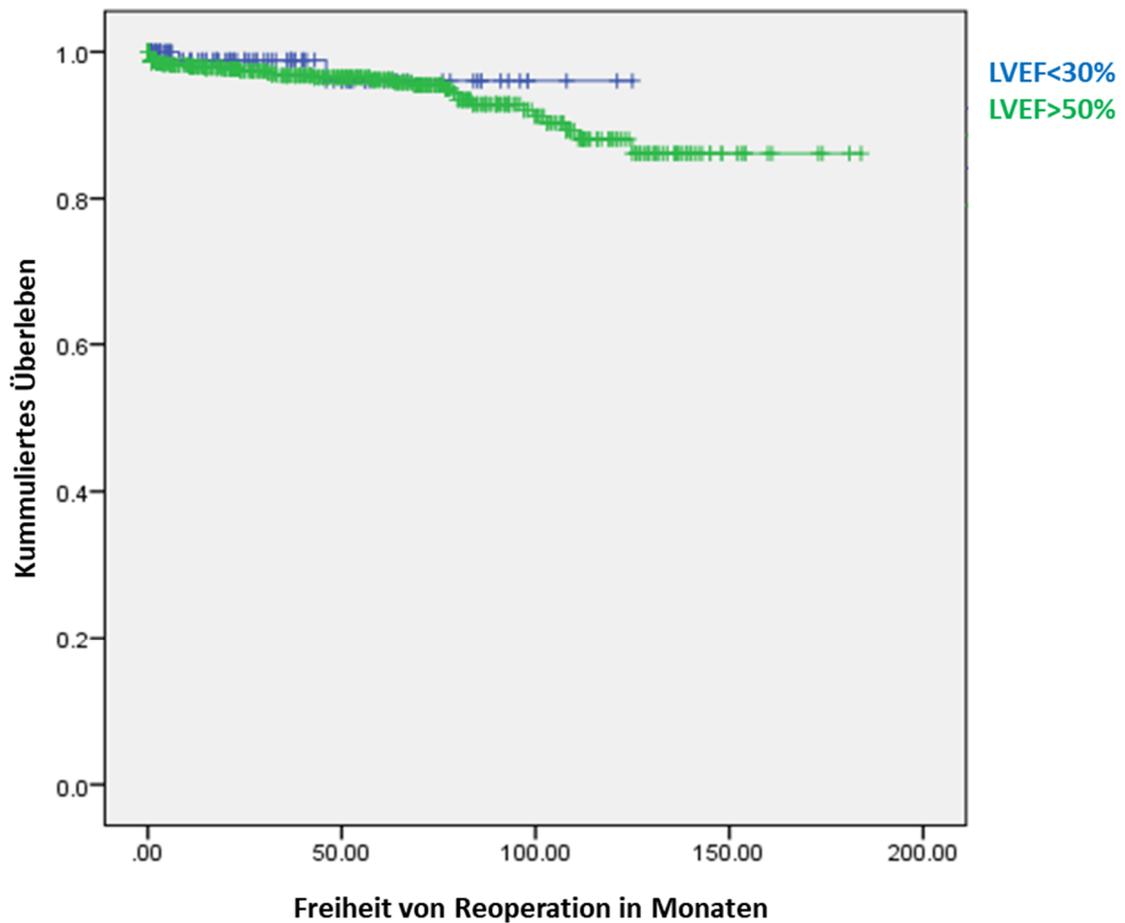


Abbildung 3–3: Freiheit von Reoperation

Freiheit von Re-OP (%)				
Monate	0	50	100	150
LVEF < 30% n=168	100	96	96	
LVEF > 50% n=776	100	96,5	92,1	86,1

Tabelle 3-7: Freiheit von Reoperation zu Abb. 3-3

Akutes Nierenversagen

	LVEF<30% n=334	LVEF>50% n=416	p
akutes Nierenversagen	52 (15,6%)	62 (14,9%)	0,801
kein akutes Nierenversagen	282(84,4%)	354 (85,1%)	

Tabelle 3-8: Frühpostoperatives ANV nach AKIN-Kriterien

Das akute Nierenversagen (ANV) nach den AKIN-Kriterien wurde anhand der Kreatininwerte berechnet. Anhand der vorliegenden Daten, sieht man eine nahezu gleiche Verteilung bezüglich des Auftretens eines akuten Nierenversagens der beiden Stichproben.

Niereninsuffizienz präoperativ	LVEF<30% n=606	LVEF>50% n=2248	p
kompensiert	295 (48,8%)	419 (18,6%)	<0,001
dekompensiert	13 (2,1%)	20 (0,9%)	

Hämofiltration frühpostoperativ	LVEF<30% n=594	LVEF>50% n=2158	p
akut	59 (9,9%)	72 (3,3%)	<0,001
chronisch	1 (0,2%)	15 (0,7%)	

Tabelle 3-9: Vergleich Niereninsuffizienz/Hämofiltration frühpost- und präoperativ

Zu Tabelle 3-9: Verwendete statistische Verfahren: Niereninsuffizienz präoperativ, Hämofiltration frühpostoperativ-Chi²-Test.

Bei den präoperativen Daten fällt auf, dass die EF30-Gruppe einen deutlich (ca. 2,5mal) höheren Anteil an Nierenkranken hat.

Kreatinin (mg/dl)	LVEF<30% n=334	LVEF>50% n=416	p
präoperativ	1,0 (0,7 - 2,2)	1,0 (0,7 - 1,8)	<0,001
direkt postoperativ	0,9 (0,6 - 1,9)	0,9 (0,6 - 1,8)	<0,001
maximal postoperativ	1,0 (0,6 - 2,1)	0,96 (0,6 - 1,8)	<0,001

Tabelle 3-10: Kreatinin-Verlauf

Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifikation

Während die präoperativen New York Heart Association (NYHA)-Daten nahezu vollständig vorliegen, sind die postoperativen Daten nur bei circa der Hälfte des Kollektivs bekannt. Folglich konnten für die folgenden Graphiken nur die Daten der Patienten verwendet werden, bei denen ein prä- und ein postoperativer NYHA-Wert vorlag.

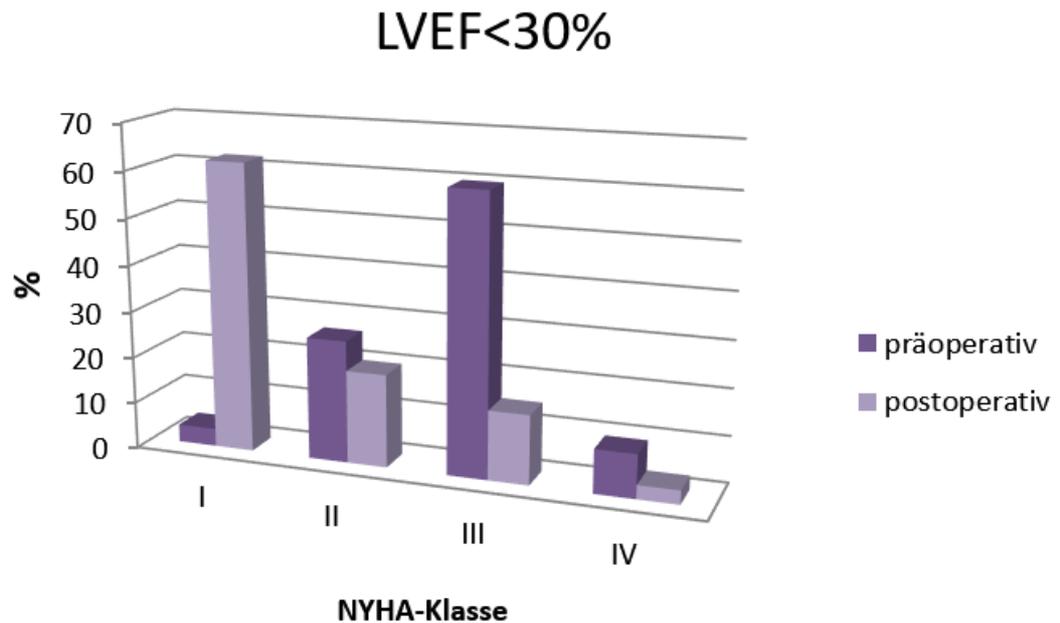


Abbildung 3–4: Vergleich NYHA-Klassifikation LVEF < 30% (n=335)

In der EF30-Gruppe fällt auf, dass sich der Schwerpunkt der Patienten nach AKE von Klasse III nach Klasse I verschiebt. Während präoperativ rund 70% der Patienten Symptome der NYHA-Klasse III+IV beschreiben, sind es postoperativ nur noch rund 18%. Es weisen dann 62% der Patienten eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I auf.

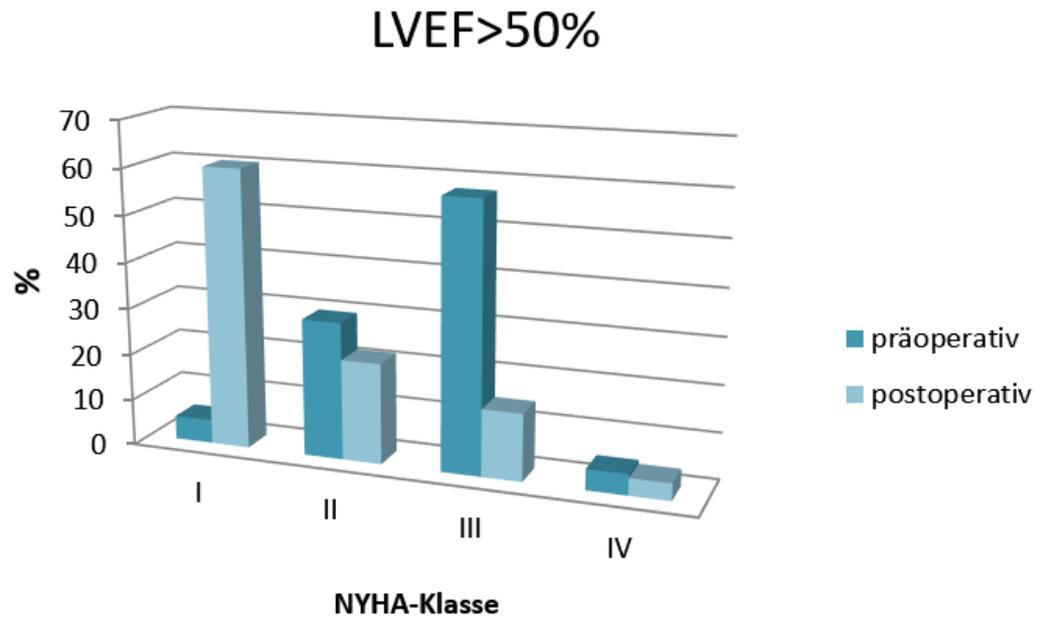


Abbildung 3–5: Vergleich NYHA-Klassifikation LVEF >50% (n=1266)

In der EF50-Gruppe fällt nach AKE ebenfalls eine Verlagerung des Schwerpunktes von Klasse III nach Klasse I auf. Während präoperativ rund 62% der Patienten Symptome der NYHA-Klassen III+IV beschreiben, sind es postoperativ nur noch rund 18%. Es weisen dann 60% der Patienten eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I auf.

Lebensqualität

Die postoperative Lebensqualität wurde mithilfe des NHP gemessen. In der folgenden Graphik wurde der Grad der Beeinträchtigung beider Gruppen gegeneinander aufgetragen. Die EF50-Gruppe ist der jeweils obere Balken, die EF30-Gruppe der untere.

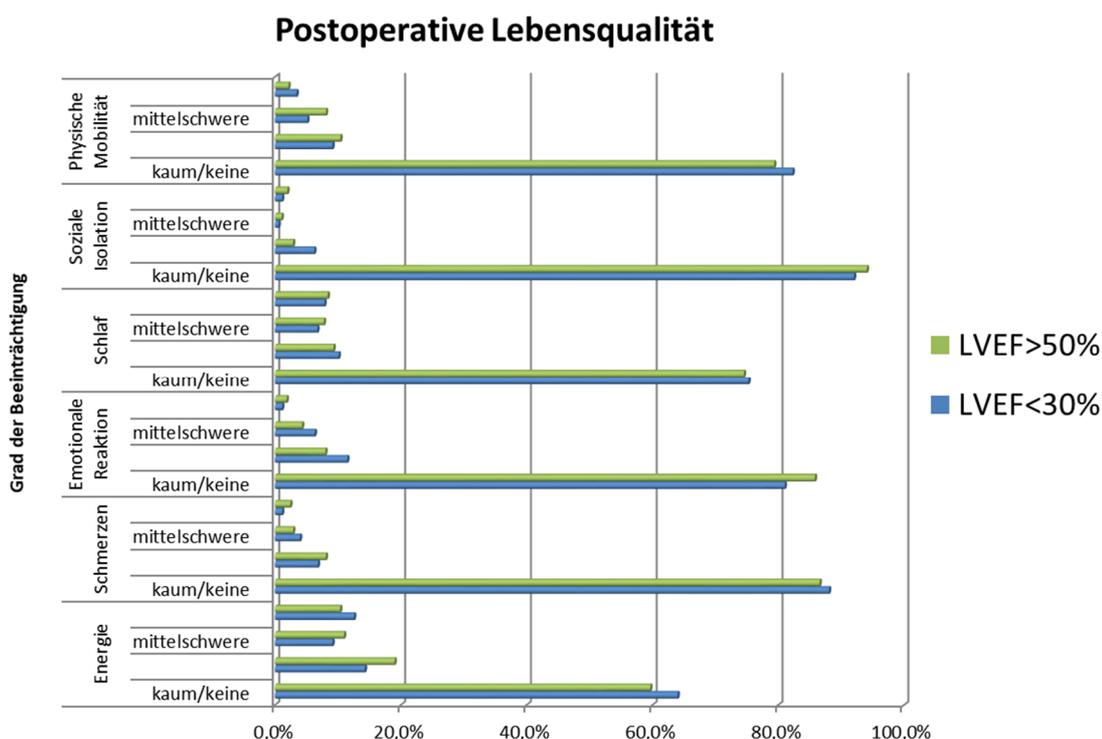


Abbildung 3–6: Lebensqualität nach dem Nottingham Health Profile

Die Anzahl der korrekt ausgefüllten Fragebögen lag in der EF 30-Gruppe im Mittel bei n=175, bei der EF50-Gruppe bei n=654. Die Graphik zeigt, dass in beiden Gruppen und in allen abgefragten Bereichen der Lebensqualität der größte Teil der Patienten „kaum/keine“ Beeinträchtigung empfindet. Des Weiteren kann man erkennen, dass in 4 von 6 Kategorien beim Beeinträchtigungsgrad „kaum/keine“ der Anteil der EF30-Gruppe größer ist.

In den Bereichen physische Mobilität, emotionale Reaktion und Schmerzen nimmt die Häufigkeit mit Zunahme des Beeinträchtigungsgrades ab. Lediglich in den Kategorien soziale Isolation, Schlaf und Energie zeigt sich dieses „Stufenmuster“ nicht. Die meisten Daten zur Lebensqualität in den beiden Gruppen weichen weniger als 4% voneinander ab. Eine Abweichung von mehr als 4% findet sich bei: Energie („kaum“-EF30>EF50), („leichte“-EF50>EF30), emotio-

nale Reaktion („kaum/keine“-EF50>EF30) und soziale Isolation („leichte“-EF30>EF50). Erstaunlicherweise zeigen sich in den abgefragten Kategorien des NHP nur geringe Differenzen zwischen den beiden Gruppen. Die EF30-Gruppe zeigt sich in den Kategorien soziale Isolation, emotionale Reaktion und „schwere“ Einschränkungen der Energie belasteter. Die EF50-Gruppe zeigt einen etwas größeren Anteil in den Kategorien „mittelschwere“ und „leichte“ Einschränkungen der physischen Mobilität, sowie „leichte“ und „mittelschwere“ Einschränkungen der Energie.

4 Diskussion

4.1 Überleben

Die hier erhobenen Daten zeigen eine nur leicht erhöhte 30-Tagesmortalität bei der EF30-Gruppe im Vergleich zur EF50-Gruppe. Die Langzeitüberlebensdaten zeigen sich bei den Patienten mit einer stark eingeschränkten LVEF nach 5-Jahren mit 56% (EF30) im Vergleich zu 75,7% (EF50) als geringer, nach 10 Jahren ist die Differenz dtl. größer, 17,8% (EF30) vs. 44,6% (EF50). Nach 15 Jahren lebt kein Pat. der EF30-Gruppe mehr.

Grundsätzlich weiß man, dass die Lebenserwartung von Patienten mit stark eingeschränkter LVEF und Aortenklappenpathologie gegenüber Patienten mit normaler LVEF ebenfalls mit Aortenklappenpathologie deutlich schlechter ist. Die Lebenserwartung beider Patientengruppen zeigt sich nach AKE höher, insgesamt verändert sich das Verhältnis nicht, sodass im Vergleich auch nach AKE die Pat. mit stark eingeschränkter LVEF eine geringere Lebenserwartung haben. Lange wurde diskutiert, ob ein AKE bei schlechter LVEF noch einen Benefit für den Pat. ergibt, dies konnte jedoch in Studien nachgewiesen werden. Die Studien beschreiben, dass nach AKE mithilfe des kardialen Gewebeumbaus und einer guten medikamentösen Einstellung, eine Verbesserung der LVEF erreicht werden kann. [18, 43, 47, 48]

Der Vergleich der Überlebensdaten zeigt sich als erschwert, da es sehr wenige Daten und nahezu keine Langzeitdaten passend zu dem hier untersuchten Kollektiv (LVEF<30%, AS und AI, biologischer gerüstloser AKE) gibt. Hier soll nun ein Überblick der zum Vergleich herangezogenen Studien bzgl. der Überlebensdaten gegeben werden. Die 5-Jahres-Survival-Daten bei Pat. mit stark eingeschränkter LVEF und Z.n. AKE, bewegen sich zwischen 58-84%. [6, 18–20, 43–47, 58, 59] Die 10-Jahres-Daten liegen zwischen 31-41%, die 15-Jahres-Daten zwischen 11-26%. [18, 48] Ein Hinweis auf die strukturinhomogenen Untersuchungsgruppen ist das breite Spektrum in dem sich die Ergebnisse befinden. Alle diese Studien beschreiben ein Kollektiv mit einer LVEF \leq 40%, biologischen und/oder mechanischen AKE's, vorausgegangen Aortenklappenstenosen und/oder -insuffizienzen, sowie Eingriffe bei denen zusätzlich Bypässe oder seltener zwei Herzklappen (nicht [18]) ersetzt wurden. Die Überlebensda-

ten der Patienten der hier vorliegenden Arbeit schneiden im Vergleich nach 5 Jahren etwas schlechter ($56 \pm 3,6\%$) und nach 10 Jahren ($17,8 \pm 5,3\%$) deutlich schlechter als die oben beschriebenen Überlebenszahlen ab. Rund 12% der Patienten der EF30-Gruppe waren nach 12,5 Jahren FU-Zeit noch am Leben, die 15-Jahres-Marke wurde von keinem Pat. aus dieser Gruppe erreicht.

Im Folgenden werden die dieser Studie am ähnlichsten aufgestellten Arbeiten und deren Ergebnisse vorgestellt.

McCarthy et al. erhoben retrospektiv Überlebenszeiten von im Zeitraum 1972-1998 operierten AKE-Patienten mit Aorteninsuffizienz und einer LVEF<30%, dies werteten sie anhand der Jahrzehnte aus. Auf die implantierten Ersatzklappen wird vom Autor nicht eingegangen. Die aktuellsten Daten von McCarthy (AKE nach 1990) zeigen eine 30-Tagesmortalität von 0% im Vergleich zu den hier erhobenen 4,4% (AKE zwischen 1998-2012), das 5-Jahres-Überleben bei McCarthy (84%) zeigt sich deutlich höher als die hier beschriebenen $56 \pm 3,6\%$. Wenn um eine Stufe in der Zeit zurück gegangen wird (AKE zw. 1980-1990), beschreibt McCarthy Überlebensdaten nach 30-Tagen von 86%, nach 5-Jahren von 66%, nach 10-Jahren von 38% und nach 15-Jahren von 26%. Hierbei wird ersichtlich, dass die von McCarthy erhobenen Daten bei der 30-Tages-Mortalität (AKE zw. 1980-1990) um 10% höher liegen, als in der hier vorliegenden Arbeit. Jedoch zeigen sich bei McCarthy nach 5, 10 und 15 Jahren deutlich höhere Überlebenszahlen als in dieser Arbeit. Grundsätzlich sollte angeführt werden, dass sich die operative Expertise in den angegebenen 20-30 Jahren deutlich verbessert hat. Man kann also davon ausgehen, dass das Überleben sich verlängert, was der Autor auch bestätigt. Auffallend ist, dass das Durchschnittsalter der von McCarthy untersuchten Gruppe bei 56,4 Jahren liegt, im Vergleich zu dem Durchschnittsalter der hier vorliegenden Arbeit also 17 Jahre jünger. Des Weiteren wurden nur AI und ausschließlich AKE's ohne Mehrklappeneingriffe oder CABG untersucht. Daher muss man davon ausgehen, dass es sich bei der in meiner Arbeit untersuchten Gruppe um ein deutlich älteres und bei 41,6% zusätzlichen CABG-Eingriffen und 1,4% Mehrklappeneingriffen um ein deutlich kränkeres Kollektiv handelt. [18] Durch die zunehmende operative Erfahrung, verbesserte Operationstechniken und den Fortschritt der Medizin im

Allgemeinen seit den 1980er Jahren, kann man davon ausgehen, dass ebenfalls mehr risikoreichere Eingriffe durchgeführt wurden. [18, 46]

Pai et al. beschreibt eine 30-Tagesüberlebensrate von 91% bei Pat. mit Z.n. AKE, einer $EF \leq 35\%$ und schwerer Aortenklappenstenose mit und ohne Aorteninsuffizienz. Das 30-Tagesüberleben und die 5-Jahresüberlebensrate zeigen sich mit 91% (Pai) vs. 95,6% (EF30) sowie 58% (Pai) durchaus mit den hier beschriebenen $56 \pm 3,6\%$ (EF30) vergleichbar. Die präoperativen Parameter bei Pai et al. im Vergleich mit meinen Daten sind bzgl. des Alters (72 (Pai) vs. 73 Jahre) und der Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus (29% (Pai) vs. 27,7%) nahezu identisch. Weitere präoperative Parameter von Pai und Kollegen im Vergleich mit meiner Arbeit, wie arterielle Hypertonie (55% (Pai) vs. 81%) oder KHK (74% (Pai) vs. 53,6%) weichen jedoch deutlich voneinander ab. Die Anlage von koronaren Bypässen erfolgte bei der von Pai et al. beschriebenen Gruppe bei 59% der Pat. im Gegensatz zu 41,6% des hier vorgestellten Kollektivs. Insgesamt zeigt sich das von Pai et al. beschriebene Kollektiv als kardiovaskulär stärker vorbelastet, was die etwas geringeren Überlebensraten erklärt. Da nicht genau beschrieben wurde, welche Art von AKE verwendet wurde, kann man am ehesten davon ausgehen, dass biologische und mechanische AKE's eingesetzt wurden. Wenn in einer Studie ausschließlich mechanische oder biologische AKE's implantiert werden, kann man davon ausgehen, dass das in einem wissenschaftlichen Artikel als Alleinstellungsmerkmal auch beschrieben wird. Diese Studie zeigt sich mit der hier Vorliegenden am ehesten strukturgleich und somit gut vergleichbar. Die von Pai et al. erhobenen Daten stammen aus dem Zeitraum 1993-2003, die Überlebensdaten zeigen sich im Vergleich mit den hier erhobenen Daten, die im Zeitraum 1996-2012 erhoben wurden, als vergleichbar und somit valide. [46]

Chaliki et al. beschreibt bei Pat. mit einer $LVEF < 35\%$ und Aorteninsuffizienz eine 30-Tagesmortalität von 14%, sowie ein 10-Jahres-Überleben von 41% und ein 15-Jahres-Überleben von 11%. Im Vergleich mit der hier vorliegenden Studie zeigt sich das 30-Tages-Überleben bei Chaliki als dtl. geringer (86 % (Chaliki) vs. 95,6 %), die 10- und 15-Jahresüberlebenszahlen als dtl. höher bei Chaliki und Kollegen. Nach 10 und 15 Jahren leben je 41% und 11% der Patienten der Studie von Chaliki et al., wo hingegen in der hier vorliegenden Arbeit nach 10

Jahren noch 17,8% und nach 15 Jahren kein Pat. der EF30 Gruppe mehr am Leben ist. Bei der Studie von Chaliki und Kollegen wurden, ähnlich der hier vorliegenden Arbeit, die Überlebensdaten in Vergleich mit einer Gruppe von Patienten mit einer LVEF > 50% gesetzt. Auch bei der Gruppe mit einer LVEF > 50% zeigen sich im Vergleich mit den hier erhobenen Daten dtl. höhere Überlebenszahlen bei Chaliki et al.. Das 10-Jahres-Überleben liegt bei 70% (Chaliki) vs. 44,6% und nach 15 Jahren bei 56% (Chaliki) vs. 19,8%. Vergleicht man die präoperativen Parameter, zeigt sich bei Chaliki et al. im Vergleich mit der hier vorliegenden Studie in beiden Gruppen ein um 17 Jahre jüngeres Durchschnittsalter, sowie nur ca. halb so häufig vorliegende kardiovaskuläre Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und KHK. Bei den intraoperativen Parametern ist bei Chaliki im Vergleich mit der hier vorliegenden Arbeit dementsprechend nur ca. halb so häufig (LVEF < 35%) oder in einem Fünftel der Fälle (LVEF ≥ 50%) ein zusätzlicher Eingriff wie eine Bypassoperation vorgenommen worden. Auch hier kann man also davon ausgehen, dass es sich bei der von Chaliki et al. untersuchten Gruppe im Vergleich mit dem hier untersuchten Kollektiv, um jüngere und gesündere Patienten beider Gruppen handelt, deren Lebenserwartung höher und Komplikationsrisiko naturgemäß geringer ist. Welcher Klappenersatz verwendet wurde, geht aus der Arbeit von Chaliki nicht hervor. Ein weiterer Grund für die höheren Überlebensdaten könnte sein, dass zu einem großen Teil mechanische Klappen verwendet wurden, diese haben in einigen Studien verbesserte Langzeit-Überlebensdaten gezeigt. [33, 48, 60]

Um auf die Survival-Daten der Pat. nach Implantation der hier verwendeten Medtronic Freestyle® Aortenklappe ohne Einschränkung der LVEF einzugehen, werden im Folgenden einige Überlebensdaten vorgestellt. Ennker et al. berichten nach 5 Jahren über Überlebenszahlen von $74 \pm 4\%$, sowie über $53 \pm 6\%$ nach 9 Jahren. [61, 62] Bach et al. beschreiben Überlebensdaten von $46,2 \pm 2,3\%$, nach 10 Jahren und $25,9 \pm 3,2\%$ nach 15 Jahren. [63]

Vergleicht man die in dieser Arbeit erhobenen Überlebenszahlen der Patienten mit einer LVEF > 50%, zeigt sich deren Validität. die 5-Jahres-Daten liegen bei 75,7%, also etwas über den recherchierten, die 10- und 15-Jahres-Daten liegen etwas darunter bei 44,6% und 19,8%. In der hier vorliegenden Studie leben

nach 17 Jahren noch rund $10,2 \pm 4,8\%$ der Patienten. Dies ist der längste Follow-Up-Zeitraum mit dem größten Patientenkollektiv welches in einer Klinik operiert wurde, der über die Medtronic Freestyle® Aortenklappe zum Zeitpunkt (10/2017) vorliegt. Des Weiteren ist diese Arbeit die größte und aktuellste Studie zum biologischen Aortenklappenersatz bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF, ebenfalls zum genannten Zeitpunkt. [61, 64]

Insgesamt zeigen sich die von uns erarbeiteten und von mir beschriebenen Werte als valide und reproduzierbar. Die geringeren Überlebenszeiten der EF30-Gruppe im Vergleich zu den hier angeführten Studien sind am ehesten mit unserem deutlich älteren, kardiovaskulär belasteteren Kollektiv mit mehr CABG-Doppeleingriffen zu begründen. [45] Die zum Vergleich herangezogenen Studien haben aller Wahrscheinlichkeit nach vermehrt mechanischen AKE verwendet, diese zeigten in der Vergangenheit bessere Langzeit-Überlebensdaten. [33, 60] Des Weiteren sind die verschiedenen Einschlusskriterien der hier angeführten Vergleichsstudien bzgl. der LVEF meist $\leq 40\%$ oder $\leq 35\%$, abgesehen von [6, 18], sodass das hier angeführte Kollektiv mit einer $LVEF < 30\%$, als schwere HFrEF [10], eine schlechtere linksventrikuläre Pumpfunktion zeigt.

Um noch weiter auf die in meiner Arbeit beschriebene, dtl. niedrigere Überlebenszeit der Pat. mit stark eingeschränkter LVEF im Vergleich zu den Pat. der EF50-Gruppe einzugehen, muss man die präoperativen Daten ins Auge fassen. Diese zeigen, dass die EF30-Gruppe dtl. häufiger einen Z.n. Myokardinfarkt (10,9% vs. 2,5%), sowie einen größeren Anteil an Patienten mit Hypertonie, Diabetes mellitus, pAVK und dem Bedarf eines Nierenersatzverfahrens aufweist. Somit können die Unterschiede der Lebenserwartung nicht nur mit der schlechteren LVEF sondern auch mit der erhöhten Rate an Vorerkrankungen begründet werden. Beides zeigt sich auch anhand der EuroSCORE-Daten zur präoperativen Risikoeinschätzung, welche sich im Median deutlich unterscheiden. (EF30-10, EF50-6)

4.2 Komplikationen

Hier wird auf die früh- und spätpostoperativen Komplikationen wie Apoplex, Myokardinfarkt, Endokarditis und Reoperation eingegangen. Zum Nierenversagen folgt ein eigenes Unterkapitel.

Bei den frühpostoperativen Komplikationen (Apoplex, Myokardinfarkt, akutes Nierenversagen) zeigt sich die EF30-Gruppe als deutlich stärker betroffen. Dies ist mit dem größeren Anteil von Vorerkrankungen in der EF30-Gruppe begründbar. Die höhere Rate von Vorerkrankungen zeichnet sich auch in dem signifikant höheren Median des EuroSCORE, der zur präoperativen Risikoeinschätzung verwendet wird, ab. Der Anteil der Vorerkrankungen der EF30 Gruppe bzgl. koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und peripher arterieller Verschlusskrankheit ist im Vergleich mit der EF50 Gruppe in allen Fällen größer.

Sharony et al. beschreiben perioperative Apoplex-Raten bei normaler LVEF von 2%, bei eingeschränkter LVEF von 5,5%. Die hier erhobenen Daten zeigen sich in beiden Fällen als niedriger (1,1% (EF30) vs. 2% (EF50)). Bei Duarte et al. werden über 5,8% perioperative Apoplexe bei eingeschränkter LVEF berichtet. Zum perioperativen Myokardinfarkt bei stark eingeschränkter LVEF zeigt sich bei Duarte und Kollegen eine ähnliche Rate wie in dieser Arbeit. (2,3% (Duarte) vs. 2,7% (EF30)). [20, 43]

Bei den spätoperativen Komplikationen der hier vorliegenden Arbeit (Apoplex, Myokardinfarkt, Endokarditis) zeigt sich im prozentualen Anteil keine große Divergenz der EF30- und EF50-Gruppe, bei den linearisierten Daten (%/100 Patientenjahre) sieht man häufiger Schlaganfälle, Myokardinfarkte und Endokarditiden im EF30-Kollektiv. Die prozentuale Häufigkeit der Reoperation pro 100 Patientenjahre ist in der EF30- und EF50-Gruppe identisch.

Die insgesamt aufgetretene Anzahl von Schlaganfällen (normale und eingeschränkte LVEF) bei Sharony et al. belaufen sich auf 3,1% während einer FU-Zeit von 5 Jahren, die hier beschriebenen Daten von 3,8% vs. 3,9% (EF<30 vs. EF>50) zeigen sich als durchaus vergleichbar. Sharony und Kollegen beschreiben eine dtl. höhere Inzidenz von Schlaganfällen bei eingeschränkter LVEF, dieselbe Verteilung zeigt sich in den von mir beschriebenen linearisierten Daten. [20] Duarte beschreibt im Langzeit-FU bei stark eingeschränkter LVEF eine Re-Operationsrate von 5% (AKE oder Mitralklappenersatz), Chukwuemeka (LVEF≤ 40%) berichtet nach 10 Jahren über 16%, die von mir beschriebenen Daten liegen bei 1,0% in der EF30- und 1,9% in der EF50-Gruppe. [6, 43]

Bei den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen linearisierten Daten zur Reoperation zeigt sich keine Differenz der beiden Gruppen. Bei einem deutlich vorgeschädigten linken Ventrikel mit einer eingeschränkten LVEF würde man aufgrund der grundsätzlich erhöhten Komplikationsrate auch häufigere Reoperationen erwarten. Da die Patienten der EF50-Gruppe im Schnitt eine längere Überlebenszeit zeigten als die der EF30-Gruppe, können rein zeitlich mehr Reoperationen z.B. aufgrund von Klappenverschleiß nötig werden. Des Weiteren wird die Indikation zur Reoperation bei einem kardial schwerer erkrankten Patienten, aufgrund des erhöhten operativen Risikos ggf. eher zögerlicher gestellt, als bei einem kardial weniger schwer erkrankten Patienten. Die linearisierten Daten zeigen, dass auf die Patientjahre gerechnet, beide Gruppen gleich häufig reoperiert wurden. Somit kann anhand der hier erhobenen Daten, nicht von einem erhöhten Re-OP Risiko bei Pat. mit einer eingeschränkten LVEF ausgegangen werden.

Chukwuemeka führt eine Endokarditis-Inzidenz von 8% im 10-Jahres-Follow-Up an, diese liegt in der hier vorliegenden Arbeit im Langzeit-FU bei 1,7% (EF<30) vs. 1,6% (EF>50). [6] Vergleichend zeigt sich eine Endokarditisrate von 2,3% im Langzeit-Follow-Up des Dissertationen-übergreifenden-Gesamtkollektivs, welches ausschließlich Medtronic Freestyle®-AKE-Operationen im Zeitraum 1996-2012 mit einer LVEF<30% - LVEF >50%, ohne Mehrklappen- oder CABG-Eingriffe beschreibt. [65] (Die Daten des Dissertationen-übergreifenden-Gesamtkollektivs wurden von 4 Doktoranden gemeinsam erhoben und je ein Teil dieser Daten, als auch die Gesamtheit der Daten dienten als Grundlage für insgesamt 4 Dissertationen, die hier vorliegende eingeschlossen. Siehe auch 2.3.) Die von mir beschriebene Endokarditis-Inzidenz von 1,7%/1,6% (EF30/EF50) stellt also ein Subkollektiv des Dissertationen-übergreifenden-Gesamtkollektivs dar. Diese Daten liegen in beiden Fällen deutlich oder gering unter den Daten von Chukwuemeka et al.. Die von mir beschriebenen linearisierten Daten zeigen eine doppelt so hohe Endokarditis-Rate in der EF30-Gruppe, was wie oben bereits ausgeführt als eine Komplikationshäufung bei der schwerer erkrankten Gruppe verstanden wird. Zum Myokardinfarkt zeigen die Langzeitdaten aus dem Dissertationen-übergreifenden-Gesamtkollektiv einen niedrigeren Prozentsatz (0,8%) im Vergleich zu den von mir beschriebenen

1,4% (EF30) und 1,1% (EF50). Dies ist aufgrund der im Dissertationen-übergreifenden-Gesamtkollektiv ausschließlich isolierten Aortenklappenoperationen, bei fehlender Indikation zum CABG bei dtl. geringerer KHK-Vorerkrankungsrate gut erklärbar. [65]

Die deutlich geringeren, (Endokarditis, Reoperation) beziehungsweise ähnlichen (Apoplex, perioperativer Myokardinfarkt) Komplikationsraten der hier vorliegenden Studie im Vergleich zur Literatur, sind aufgrund der fehlenden Vollständigkeit der Daten kritisch zu sehen. Bei einigen Parametern konnte nur circa der Hälfte der Daten erfasst werden (Siehe Ergebnisse). Ebenfalls muss angeführt werden, dass am ehesten psychisch und physisch weniger eingeschränkte Patienten auf die von uns versendeten Fragebögen zur Erfassung der Langzeitkomplikationen antworteten. Dies kann die erhobenen Daten ins Positive verstärken. Abgesehen davon könnte man die guten Daten mit der hohen Operationsexpertise und -erfahrung in der Klinik aus der die Zahlen stammen begründen, des Weiteren sprechen die ähnlichen Zahlen im Vergleich mit der angeführten Literatur für die Validität der hier erhobenen Daten.

4.2.1 Akutes Nierenversagen/Hämofiltration

Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine der schweren Komplikationen nach einer Herzoperation. Wenn in schweren Fällen (AKIN Stadium 3, Kidney Failure, Kidney Loss, Elektrolytstörungen, Hyperurikämie, etc.) ein Nierenersatzverfahren angewendet werden muss, zeigt sich die Letalität als erhöht. [66, 67]

Ausgehend von den präoperativen Daten zur Niereninsuffizienz, die in der EF30-Gruppe mehr als doppelt so häufig anzutreffen ist, ist auch der Anteil der frühpostoperativen Hämofiltration in der EF30-Gruppe im Vergleich mit der EF50-Gruppe dreifach erhöht. Dies leuchtet ein, da der Vergleich der präoperativen Daten zeigt, dass sich mehr als doppelt so viele Patienten mit kompensierter und dekompensierter Niereninsuffizienz in der EF30-Gruppe befinden als in der EF50-Gruppe. Die EF30-Gruppe weist somit ein dtl. höheres Risiko für eine Dekompensation und den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens bei außerordentlicher Belastung des Organismus auf.

Des Weiteren zeigen die Daten, dass ein größerer Anteil nierenschädigender Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie in der EF30-Gruppe vertreten sind.

Da die Herz- und Nierenfunktion eng zusammen hängt, seien die folgenden zwei Syndrome, das „chronisch kardiorenale Syndrom“ sowie das „chronisch renokardiale Syndrom“ kurz angeführt. Das Erstere beschreibt eine durch linksventrikuläre Herzinsuffizienz hervorgerufene Minderperfusion mit resultierender Mikro- und Makrovaskulopathie der Nieren, welche eine chronische Nierenschädigung verursacht. Als Counterpart dazu, das chronisch renokardiale Syndrom, eine chronische Nierenschädigung, die die kardiale Funktion insbesondere eine linksventrikuläre Dysfunktion verursacht und/oder verstärkt. [10, S. 650] Somit zeigt sich bezüglich der Nierenfunktion ein dtl. vorbelastetes EF30-Kollektiv, die Funktionseinschränkungen der Niere und des Herzens verstärken und bedingen einander, sodass der häufigere Einsatz der frühpostoperativen Nierenersatzverfahren durchaus erklärbar ist.

In großen Studien zum ANV nach kardialen Eingriffen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Patienten mit eingeschränkter LVEF, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz. [66–68] Alle diese Faktoren sind auch auf die EF30-Gruppe zutreffend. Des Weiteren wird beschrieben, dass Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion häufiger hämofiltriert wurden. [69] Grimmig berichtet, dass 29,1% aller Pat. nach einem Herzklappenersatz und 25,3% aller Pat. mit KHK und einem Klappeneingriff ein ANV entwickelten. [69] Bove et al. beschreibt ein postoperatives ANV von 3,4%, sowie den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens in 1,9% der Fälle. Die bei Bove et al. vorgenommenen kardiochirurgischen Eingriffe waren zu 29% ausschließlich Herzklappeneingriffe und zu 27,2% Herzklappeneingriffe mit CABG. [67] Im Vergleich: Der größte Anteil der Patienten welcher in der hier vorliegenden Studie ein ANV mit sowie ohne Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie entwickelte, waren Pat. nach einem Klappen- und Bypasseingriff (24,2%), gefolgt von Pat. mit ausschließlichem Klappeneingriff (23,8%).

4.3 Verbesserung der Herzinsuffizienz

Beim Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen ist deutlich zu sehen, dass sowohl in der Gruppe mit guter LVEF, als auch in der Gruppe mit

stark eingeschränkter LVEF eine Verlagerung stattfindet. Der größte Anteil der Patienten in beiden Gruppen gibt präoperativ Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung an. Postoperativ gibt der Großteil aller Patienten in beiden Gruppen keine Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung an. Es fällt die in beiden Gruppen ähnliche NYHA-Klassen-Verteilung der prä- und postoperativen Daten auf. Nun würde man annehmen, dass Patienten in der EF30-Gruppe präoperativ in ihrer Leistungsfähigkeit stärker eingeschränkt sind als die Patienten in der Vergleichsgruppe mit normaler Pumpfunktion. Die Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association ist nach dem subjektiven Befinden der Patienten ausgerichtet. Je nach Patient kann der Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit bei gleicher LVEF differieren. Mancher mag keine/wenige Ansprüche an seine körperliche Leistungsfähigkeit haben, Andere wiederum sind sportlich/körperlich aktiv und spüren schon kleinste Einschränkungen. Z.B. gemäßigter Rollator-Spaziergänger vs. Marathon-Läufer. Somit kann ein stark eingeschränkter Patient seine Einschränkung je nach der Lebensart, dem sozialen Umfeld, den Anforderungen die er an sich und seinen Körper hat und je nachdem ob er glücklicher oder unglücklicher ist, die Einschränkung als stärker oder schwächer empfinden, als ein anderer Mensch in der gleichen körperlichen Verfassung. Des Weiteren kann ein Patient der sich an seine körperliche Eingeschränktheit gewöhnt hat und dies als „normal“ empfindet, die Verbesserung der Leistungsfähigkeit stärker bemerken/empfinden, als ein Pat. der vor dem AKE nur mäßig eingeschränkt war. Weitere Faktoren, die auf die Subjektivität der NYHA-Klassifizierung eingehen, sind zum Einen die Über- oder Unterschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit des Patienten, zum Anderen die Selbsttäuschung, wenn sich körperliche Eingeschränktheit nicht eingestanden wird.

Der Vergleich der Daten von Duarte et al. mit den von mir beschriebenen Daten zeigt, dass sich die postoperativen Ergebnisse beider Studien (LVEF \leq 40% (Duarte) vs. LVEF $<$ 30%) durchaus vergleichen lassen. In beiden Fällen liegt der Großteil der Patienten postoperativ in NYHA-Klasse I. Dann zeigt sich der Anteil der Patienten in den NYHA-Klassen II, III und IV von Klasse zu Klasse als jeweils abnehmend. Präoperativ sieht man bei der Arbeit von Duarte et al. einen dtl. größeren Anteil der Patienten in NYHA Klasse IV (30% (Duarte) vs. 9,4%)

und einen kleineren Anteil in Klasse III (34% (Duarte) vs. 59,8%) als in dieser Arbeit.

Das von Duarte et al. beschriebene Kollektiv zeigt im Vergleich zu meinem Kollektiv präoperativ eine weniger eingeschränkte LVEF, rund 40% der Patienten waren ≤ 60 Jahre zum Zeitpunkt des AKE, jedoch zeigten sich 30% präoperativ als stark symptomatisch (NYHA-Klasse IV). [43] Gründe für die Diskrepanz der höheren LVEF und des erhöhten Anteils der NYHA Klasse IV könnten sein, dass das von Duarte et al. untersuchte, jüngere Kollektiv insgesamt in besserer gesundheitlicher Verfassung war, mit höheren Ansprüche an die Leistungsfähigkeit, sodass diese ihre Einschränkungen deutlicher spürten. Des Weiteren können Patienten je nach Lebensart, Sportlichkeit und Adaption bei gleich eingeschränkter LVEF mehr oder weniger symptomatisch sein

Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Arbeit von McCarthy et al.. Diese berichten bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF über eine NYHA-Klassenveränderung der Klassen III und IV nach AKE von präoperativ 68% zu postoperativ 18%. [18] Die in der hier vorliegenden Arbeit vorgestellten Zahlen der NYHA-Klassenveränderung III und IV in der EF30-Gruppe sind nahezu identisch. Der Altersdurchschnitt bei McCarthy und Kollegen im Vergleich mit meiner Studie zeigt sich ähnlich. Beide hier angeführten Studien belegen die Validität der von mir vorgestellten Daten. Man kann also davon ausgehen, dass der Großteil der Patienten mit stark eingeschränkter LVEF nach AKE von einer deutlichen Symptomlinderung und somit auch einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit profitiert.

4.4 Postoperative Lebensqualität

Die postoperative Lebensqualität wurde mithilfe des Nottingham Health Profiles (NHP), in Form eines Fragebogens erfasst. Die Rücklaufquote der von uns versendeten Bögen zeigte sich in beiden Gruppen bei knapp 30%. Grundsätzlich ist das NHP seit den 80er Jahren ein häufig verwendetes Messinstrument der subjektiven Lebensqualität und des Gesundheitszustands vor allem erkrankter Menschen. [70]

Der Großteil der befragten Patienten beider Gruppen zeigte sich als „kaum“ oder „nicht“ beeinträchtigt. Geringe Diversitäten ergaben sich in der Rubrik Energie, der Anteil der Patienten der „kaum/keine“ Beeinträchtigung angibt, ist in der EF30-Gruppe etwas größer, bei „leichten“ und „mittelschweren“ Einschränkungen zeigt sich die EF50-Gruppe häufiger vertreten, während bei „schwerem“ Energieverlust wieder die EF30-Gruppe führt. Grundsätzlich wäre damit zu rechnen, dass die EF30-Patienten in dieser Rubrik aufgrund der schlechteren Herzleistung deutlich schlechter abschneiden. Vergleicht man nun die postoperativen NYHA-Klassen, sieht man eine nahezu identische Verteilung der beiden Gruppen. Dazu muss gesagt werden, dass die postoperativen NYHA-Daten auf einem größeren Anteil des Kollektivs (ca. 55% in beiden Gruppen) beruhen. Dies rührt daher, dass die Fragen zur Herzinsuffizienz, nicht aber die NHP-Fragen, auch telefonisch abgefragt wurden. Die ähnliche Verteilung der postoperativen Daten zur Herzinsuffizienz in den beiden Gruppen, unterstützen die relativ ähnlichen Ergebnisse in den Bereichen Energie als auch physische Mobilität.

Grundsätzlich kann man vermuten, dass Patienten mit einer besseren Herzfunktion bereits vor der Operation eine höhere Lebensqualität mit weniger gesundheitlichen Einschränkungen hatten. Weiter kann angenommen werden, dass sich diese Pat. von der Operation eine spürbare Verbesserungen der Lebensqualität erwarteten, diese aber ggf. unverändert blieb. Das könnte von den Patienten als enttäuschend wahrgenommen werden. Im Umkehrschluss kann bei Pat. aus der EF30-Gruppe präoperativ eine schlechteren Lebensqualität angenommen werden. Die Patienten erlebten nach dem AKE eine Verbesserung der Lebensqualität, was bei niedrigerem Ausgangsniveau subjektiv deutlich stärker empfunden wurde.

Des Weiteren kann aufgrund des großen Operationszeitraums angenommen werden, dass das Follow-up bei jedem Patient zu unterschiedlichen Zeiten gemacht wurde, sodass sich diese in verschiedenen Phasen nach AKE, sowie unter Umständen noch in der Phase der Rekonvaleszenz befanden.

Das NHP hat den Vorteil, dass keine übergeordnete Person über Lebensqualität entscheidet sondern der Patient sein Empfinden mitteilt, was seiner Wahrheit entspricht. Bei Items wie soziale Isolation oder emotionale Reaktion kann

davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Befragten aus Scham oder fehlender Selbstreflexion, die Fragen unbewusst ins Positive veränderte.

Da rund ein Drittel des Kollektivs den Fragebogen bearbeitet haben und man davon ausgehen muss, dass dies eher die psychisch und physisch weniger eingeschränkten Pat. waren, könnte das die Ergebnisse ins Positive verstärkt haben.

Zusammenfassend lässt sich aus dem Vergleich der postoperativen Lebensqualitätsdaten darauf schließen, dass ein Großteil der Patienten postoperativ eine wenig beeinträchtigte Lebensqualität aufweist. Es zeigen sich nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4.5 Fazit, Einschränkungen und Ausblick

Die hier beschriebene Studie ist die größte ihrer Art, die Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und einem Aortenklappenersatz mit einer ungestenteten biologischen Herzklappe über 16 Jahre untersucht. (10/2017)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Letalität nach AKE bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF nach 30 Tagen nur leicht, nach 5-Jahren mäßig und nach 10 Jahren deutlich über der Letalität bei Patienten mit normaler LVEF liegt. Hier ist erwähnenswert, dass die Komorbiditätsrate in der Gruppe mit stark eingeschränkter LVEF deutlich höher lag, dies bildet auch der EuroSCORE ab.

Die frühpostoperative Komplikationsrate bezüglich der Komplikationen: Apoplex, Myokardinfarkt sowie akutes Nierenversagen, ergab deutlich höhere Werte bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF. Die spätpostoperative Komplikationsinzidenz unterschied sich nicht in den linearisierten Zahlen zur Reoperation, in der EF30-Gruppe zeigten sich jedoch höhere Raten (%/100 Patientenjahre) beim Auftreten von Endokarditis, Apoplex und Myokardinfarkt.

Bei der Erfassung der postoperativen Lebensqualität fiel auf, dass in beiden Gruppen im Gros eine recht gute Lebensqualität mit wenigen Einschränkungen angegeben wurde. Das Kollektiv mit der stark eingeschränkten LVEF zeigte sich im Vergleich bei „schweren Einschränkungen“ der Energie und physischen Mobilität als belasteter, während die Gruppe mit einer LVEF > 50% im Vergleich

häufiger „mittelschwere/leichte Einschränkungen“ der physischen Mobilität sowie „mittelschwere/leichte“ Energieverluste beklagten.

Die nur geringen Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der postoperativen Lebensqualität spiegeln sich auch in der Entwicklung der Herzinsuffizienz nach NYHA wieder. In beiden Gruppen ordnete sich der Großteil der befragten Patienten postoperativ den NYHA-Klassen I und II zu. Dies zeigt, dass die Lebensqualität beider Patientenkollektive nach einem biologischen, ungestenteten Aortenklappenersatz deutlich steigt.

Aufgrund der hier erarbeiteten Ergebnisse sollte man Patienten mit einer LVEF < 30% nicht aufgrund der stark reduzierten Ejektionsfraktion die Möglichkeit eines Aortenklappenersatzes vorenthalten. Indes sollten die Vorerkrankungen, die Lebensqualität und der gesundheitliche Allgemeinzustand des Patienten kritisch evaluiert werden. Auf Basis dessen sollte entschieden werden, ob der Patient bei mäßig erhöhten Komplikationsraten und einem reduzierten Langzeitüberleben, welches aufgrund der Herzinsuffizienz ohnehin deutlich vermindert ist, von einer Operation profitiert.

Die Einschränkungen dieser Studie sind unter anderem ihrer Retrospektivität geschuldet, sodass z.B. die präoperative Lebensqualität nicht „rück erfasst“ werden konnte, um diese dann mit der postoperativen zu vergleichen. Des Weiteren wurden die prä- und perioperativen Daten aus insgesamt drei verschiedenen Datenbanken gewonnen und mussten in einer Datenbank zusammengeführt werden. Dabei konnte nicht vermieden werden, dass ein Teil der Daten verloren ging. Dies kann bei der statistischen Datenauswertung unter Umständen zu Ungenauigkeiten bei einigen Parametern geführt haben. Obwohl im Vital-Follow-Up eine Rücklaufquote von 99,2% erreicht wurde, lag der Anteil der korrekt und komplett ausgefüllten Fragebogen (postoperative Lebensqualität) nur bei ca. 30%, die Erfassungsquote der postoperativen NYHA-Klassen lag bei ca. 55%.

Wünschenswert wäre eine Studie, bei der eine präoperative Lebensqualitätserfassung stattfindet und bei der der Großteil der operierten Patienten regelmäßig in die klinikeigene Ambulanz zu echokardiographischen Nachkontrollen kommen würde. In diesem Fall wäre eine optimierte Nachbeobachtung möglich,

z.B. was die kardialen Umbauprozesse, die Veränderung der Ejektionsfraktion sowie die Klappenfunktion und die Komplikationen betreffen. Eine andere Studienform die Rückschlüsse auf die Überlebenszeit und Lebensqualität bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF zulässt, wäre eine kontrollierte, prospektive Studie, bei denen die Patienten der Kontrollgruppe den Aortenklappenersatz ablehnen und nur konservativ behandelt werden. Des Weiteren wäre es interessant, die peri- und postoperativen Unterschiede von gerüstlosen zu gerüsttragenden Bioklappen, z.B. bezüglich der myokardialen Umstrukturierung und der Veränderung der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und einer operationsbedürftigen Aortenklappenpathologie werden noch immer als eine Patientengruppe mit erhöhtem peri- und postoperativem Risiko angesehen. Zum Aortenklappenersatz bei dieser Patientengruppe gibt es einige Arbeiten, mit im Vergleich zu dieser Studie, deutlich kleineren Kollektiven und zumeist sowohl mechanischem als auch biologischem Klappenersatz. Studien mit großen Kollektiven zu Patienten mit einer LVEF < 30%, die auf eine gerüstlose, biologische Klappe beschränkt sind, gibt es zum Zeitpunkt (10/2017) nicht.

Zielsetzung der Arbeit: Im Zeitraum 1996-2012 erhielten 2854 Patienten mit stark eingeschränkter oder normaler LVEF im MediClin Herzzentrum Lahr/Baden einen gerüstlosen, biologischen Aortenklappenersatz. Diese wurden in einer retrospektiven Langzeitstudie bezüglich der Überlebenszeit, der Komplikationsinzidenz, der NYHA-Klassenveränderung und der Lebensqualität untersucht. Das Ziel der Arbeit sollte sein, Unterschiede der beiden Subkollektive bezüglich der Überlebenszeit, Komplikationsinzidenz, NYHA-Klassenveränderung, und Lebensqualität aufzuzeigen.

Material und Methoden: Untersucht wurden 606 Patienten mit einer LVEF < 30% (1571 Patientenjahre), sowie 2248 Patienten mit einer LVEF > 50% (10914 Patientenjahre) die einen Aortenklappenersatz (Freestyle®, Firma Medtronic) im MediClin Herzzentrum Lahr/Baden im Zeitraum 01.01.1996-31.12.2012 erhielten. Eingeschlossen wurden auch Mehrklappen- sowie Bypassingriffe. Die prä-, peri- und frühpostoperativen Daten wurden aus klinikinternen Datenbanken, die Langzeitparameter über einen Fragebogen per Post, beziehungsweise per Telefonbefragung erhoben. Das Vital-Follow-Up des hier untersuchten Kollektivs betrug 99,2%.

Ergebnis: Die Letalität nach AKE bei stark eingeschränkter LVEF liegt nach 30 Tagen nur leicht (4,4% vs. 3,9%) über der Letalität bei normaler LVEF. Die Langzeitüberlebensdaten der Patienten mit einer LVEF < 30% sind im Vergleich nach 5-Jahren mäßig ($56,0 \pm 3,6\%$ vs. $75,7 \pm 1,0\%$) und nach 10 Jahren deutlich ($17,8\% \pm 5,3\%$ vs. $44,6 \pm 1,6\%$) geringer als bei Patienten mit normaler LVEF. Das Langzeit-Überleben der LVEF > 50%-Gruppe lag nach 15 Jahren bei

19,8 ± 2,3% und nach 17 Jahren bei 11,2 ± 4,8%. Erwähnenswert ist, dass die Rate an Komorbiditäten in der LVEF < 30%-Gruppe deutlich höher lag als in der LVEF > 50%-Gruppe, dies zeigt sich auch am Median des präoperativ erhobenen EuroSCOREs (10 (4-13) Punkte vs. 6 (1-9) Punkte). Die frühpostoperativen Komplikationsraten bezüglich: Apoplex (2,0% vs. 1,1%), Myokardinfarkt (2,7% vs. 1,2%) sowie akutes Nierenversagen (9,9% vs. 3,3%) ergaben deutlich höhere Werte bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF. Die spätpostoperative Komplikationsinzidenz unterschied sich nicht in den linearisierten Zahlen zur Reoperation (0,38%/100 Patientenjahre), in der EF30-Gruppe zeigten sich jedoch höhere Raten (%/100 Patientenjahre) beim Auftreten von: Endokarditis (0,32 vs. 0,16), Apoplex (0,7 vs. 0,15) und Myokardinfarkt (0,25 vs. 0,1). Bei der Erfassung der postoperativen Lebensqualität fiel auf, dass in beiden Gruppen im Gros eine recht gute Lebensqualität, mit wenigen Einschränkungen angegeben wurde. Geringgradige Unterschiede gab es bei den Items Energie und physische Mobilität. Im Vergleich der NYHA-Klassen vor und nach AKE zeigte sich in beiden Gruppen ein deutlicher Aufstieg. Postoperativ lag der Großteil der befragten Patienten aufgrund der angegebenen Symptome in den NYHA-Klassen I und II. (82,1% vs. 82%) Präoperativ zeigte der Großteil der Patienten Symptome der NYHA-Klassen III und IV. (69,2% vs. 62,2%)

Fazit: Bei mäßig erhöhtem Risiko für früh- und spätpostoperative Komplikationen, sowie einem verkürzten Langzeitüberleben, zeigen Patienten mit einer LVEF < 30% postoperativ eine gute Lebensqualität und eine deutliche NYHA-Klassenverbesserung.

6 Summary

Background: Patients with very limited left ventricular ejection fraction (LVEF) and an aortal valve pathology, which makes a replacement necessary, are still seen as patients with a higher peri- or postoperative risk. There are some studies for patients with a low LVEF available, most of them have, when compared to this study, smaller numbers of patients and mostly mixed (biological and mechanical) heart valves. So far, there have been no studies published, looking at 606 patients after aortic valve replacement with stentless, biological valves and a preoperatively very limited left ventricular ejection fraction (10/2017).

Objective: Between 1996-2012 2854 patients with a normal or low left ventricular ejection fraction got a stentless biological aortic valve replacement (AVR) in a single centre (MediClin Herzzentrum Lahr/Baden). This long-term retrospective study aims to investigate differences in survival, postoperative complications, NYHA-class changes and quality of life, between patients with a normal and a low LVEF.

Patients and methods: In the present study 606 patients with a LVEF < 30% and 2248 patients with a LVEF > 50% received a stentless biological heart valve (Freestyle®, Medtronic) between the 01/01/1996-31/12/2012 in a single hospital (MediClin Herzzentrum Lahr/Baden). Included in the study are patients with concomitant coronary artery bypass grafting and mitral valve replacements. The pre-, peri- and early postoperative data was collected from the clinic database, the late postoperative data was gathered from the patients via questionnaires or by questioning on the telephone. Survival follow-up was completed by 99.2%.

Results: The 30-day-mortality after AVR in patients with an LVEF < 30% is only marginal (4.4% vs. 3.9%) higher than in patients with an LVEF > 50%. The long-term survival data in patients with a very limited LVEF compared to patients with a normal LVEF show a moderate difference after 5 years ($56.0 \pm 3.6\%$ vs. $75.7 \pm 1.0\%$) and a considerable difference after 10 years ($17.8\% \pm 5.3\%$ vs. $44.6 \pm 1.6\%$). The patient with an LVEF < 30% and the longest follow-up time was 12.5 years after AVR still alive. Long-term survival in patients with a normal LVEF was $19.8 \pm 2.3\%$ after 15 years and $11.2 \pm 4.8\%$ after 17 years. For consideration is the higher rate of comorbidities in the group of patients with an LVEF <

30%, which shows in the preoperatively raised EuroSCORE (10 points vs. 6 points). The early postoperative data for stroke (2.0% vs. 1.1%), myocardial infarction (2.7% vs. 1.2%) and acute kidney injury (9.9% vs. 3.3%) showed considerably higher rates for patients with an LVEF < 30%. Linearised rates (%/100 patient years) for late postoperative complications such as: endocarditis (0.32 vs. 0.16), stroke (0.7 vs. 0.15) and myocardial infarction (0.25 vs. 0.1) also showed to be noticeably higher in the reduced LVEF group. Only the linearised rates for incidence of reoperation didn't differ (0.38%/100 patient years). Analysing life quality after AVR revealed good results for the majority in both groups. Smaller differences showed in "energy" and "physical mobility". Comparing NYHA-class changes after AVR revealed an upgrade to higher classes for the major part in both patients with LVEF < 30% and LVEF > 50%. Postoperatively the majority of patients in both groups described symptoms matching NYHA classes I and II (82.1% vs. 82%). Preoperatively the large part of patients in both groups showed symptoms matching NYHA classes III and IV (69.2% vs. 62.2%).

Conclusion: Although patients with very limited LVEF have a higher risk for early and late postoperative complications as a lower longterm survival, postoperatively these patients show good quality of life and a noticeable upgrade to a higher NYHA class.

7 Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz=Aorteninsuffizienz
AK	Antikoagulation
AKE	Aortenklappenersatz
AH	Arterielle Hypertonie
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Angina Pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BMI	Body Mass Index (kg/m ²)
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CW	Continous Wave
DM	Diabetes mellitus
dtl.	deutlich
EF	Ejektionsfraktion, in dieser Arbeit gleichzusetzen mit LVEF EF30/EF<30 LVEF< 30% EF50/EF>50 LVEF> 50%
et al.	et alii
FB	Fragebogen
FU	Follow-up
ggf.	gegebenenfalls
HI	Herzinsuffizienz

ICR	Intercostalraum
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NEV	Nierenersatzverfahren
NHP	Nottingham Health Profile
NYHA	New York Heart Association
MI	Myokardinfarkt
OAK	Orale Antikoagulation
PAP	Pulmonary Artery Pressure
Pat.	Patient/Patienten
p.m.	Punctum Maximum
Re-OP	Reoperation
u. A.	unter anderem
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach
zw.	zwischen

8 Literatur- und Bildverzeichnis

1. 24.02.2016: Gesamtzahl der herzchirurgischen Eingriffe auf stabilem Niveau | Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie [cited 2016 Sep 21]. Available from: URL:http://www.dgthg.de/de/pm_LstStat.
2. Herold G. Innere Medizin 2012: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2012.
3. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Barwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC et al. Klappenvitien im Erwachsenenalter. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 2006 [cited 2016 Nov 8]; 95(11):620–41. Available from: URL:http://leitlinien.dgk.org/files/2007_Pocket-Leitlinien_Klappenvitien_im_Erwachsenenalter.pdf.
4. Ross J. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: Implications for surgical therapy. Journal of the American College of Cardiology 1985; 5(4):811–26.
5. Christen T, Lerch R, Trigo Trindade P. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose. Swiss Med Forum 2006; 6(26):626–32.
6. Chukwuemeka A, Rao V, Armstrong S, Ivanov J, David T. Aortic valve replacement: a safe and durable option in patients with impaired left ventricular systolic function. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2006 [cited 2016 Oct 28]; 29(2):133–8. Available from: URL:https://www.researchgate.net/profile/Joan_Ivanov/publication/7384272_Aortic_valve_replacement_A_safe_and_durable_option_in_patients_with_impaired_left_ventricular_systolic_function/links/004635321bb048bcdd000000.pdf.
7. Olson, LJ., Tajik, AJ., Edwards, WD. Aortic valve stenosis: Etiology, pathophysiology, evaluation, and management. Current Problems in Cardiology 1987; 12(8):455.
8. Sievers H-H, Stierle U, Hanke T, Bechtel M, Graf B, Rein J-G. Die Ross-Operation-eine Therapieoption bei Aortenklappenerkrankungen: Ergebnisse des

- Deutschen Ross-Registers. Deutsches Ärzteblatt 2005 [cited 2016 Nov 15]; 102(30):A2090-2097. Available from:
URL:<http://www.aerzteblatt.de/pdf/102/30/a2090.pdf?ts=25%2E08%2E2009+16%3A58%3A01#toolbar=1&statusbar=0&view=Fit>.
9. Bild Klappen [cited 2016 Sep 16]. Available from:
URL:https://www.luks.ch/fileadmin/_processed_/csm_Abb-5_b715665464.jpg.
10. Herold G. Innere Medizin 2017: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2017.
11. ESC POCKET GUIDELINES Herzklappenerkrankungen: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung e.V. [ESC/EACTS Guidelines on the management of Valvular Heart Disease (version 2012)]. European Heart Journal 2012 2012 [cited 2016 Nov 8]; 33(19).
12. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European heart journal 2017; 38(36):2739–91.
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP3, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2014 [cited 2016 Nov 8]; 63(22):e57-185.
14. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -Herz- und Kreislaufforschung e.V. German Cardiac Society, Düsseldorf. TAVI: Schonende Herzklappen-Implantation für alte und kranke Patienten: Pressemitteilung Presstext DGK 04/2014: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -Herz- und Kreislaufforschung e.V. German Cardiac Society, Düsseldorf; 2014 [cited 2016 Nov 10]. Available from: URL:<https://dgk.org/pressemitteilungen/2014-jahrestagung/2014-ft-aktuelle-pm/2014-ft-pm/pm-tag1/tavi-schonende-herzklappen-implantation-fuer-alte-und-kranke-patienten/>.
15. Benamer H, Chevalier B, Roy A, Bouzid MA, Perdrix C, Garot P et al. Procedure de TAVI par voie femorale chez la femme: Technique minimaliste. Annales de cardiologie et d'angiologie 2016; 65(6):425–32.

16. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *The Journal of clinical investigation* 1975; 56(1):56–64.
17. McCullagh WH, Covell JW, Ross J. Left Ventricular Dilatation and Diastolic Compliance Changes during Chronic Volume Overloading. *Circulation* 1972; 45(5):943–51.
18. McCarthy PM. Aortic valve surgery in patients with left ventricular dysfunction. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 2002; 14(2):137–43.
19. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39(8):1356–63.
20. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Schwartz CF, Ciuffo GB, Baumann FG et al. Aortic valve replacement in patients with impaired ventricular function. *The Annals of thoracic surgery* 2003; 75(6):1808–14.
21. Rudolph V, Baldus S. Aorteninsuffizienz: Update 2015. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2015; 140(24):1828–30.
22. Übersicht. Aortenklappeninsuffizienz; 2011 [cited 2016 Sep 23]. Available from: URL:http://www.htchirurgie.uniklinikum-je-na.de/Herzchirurgie/%3Cspan+style%3D_color_+red___%3EHerzklappenerkrankung%3C_span%3E/Aortenklappen_+insuffizienz.html.
23. Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, Lunzer S, Low HBC, Cohen ML et al. Aortic valve replacement with a gaged ball valve. *The American Journal of Cardiology* 1962; 9(2):292–9.
24. Akins CW. Medtronic-Hall prosthetic aortic valve. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1996; 8(3):242–8.
25. Kostrzewa B, Rybak Z. History, present and future of biomaterials used for artificial heart valves: Abstract. *Polimery w medycynie* 2013; 43(3):183–9.
26. Hoffmann G, Lutter G, Cremer J. Durability of bioprosthetic cardiac valves. *Deutsches Arzteblatt international* 2008; 105(8):143–8.

27. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009; 119(7):1034–48.
28. Richter MH. Ursachen und Techniken der Reoperation nach Stentless-Prothesen : Langzeit-Analyse [cited 2016 Oct 24]. Available from: URL:http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2013/9150/pdf/RichterMichael_2012_12_06.pdf.
29. Bild Medtronic open pivot [cited 2016 Sep 25]. Available from: URL:<http://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-com-m/mdt/cardio/images/open-pivot-valve-bth.jpg>.
30. Bild Medtronic Hall Easy Fit [cited 2016 Sep 25]. Available from: URL:<http://www.medtronic.eu/your-health/heart-valve-disease/about-surgery/our-heart-valve-products/hall-easy-fit-mechanical-valve/>.
31. Gott JP, Girardot M-N, Girardot J-MD, Hall JD, Whitlark JD, Horsley WS et al. Refinement of the Alpha Aminooleic Acid Bioprosthetic Valve Anticalcification Technique. *The Annals of thoracic surgery* 1997; 64(1):50–8.
32. Medtronic Inc. Medtronic Freestyle-Aortic Root Bioprosthesis: 15-year Clinical Compendium 2012 [cited 2016 Nov 16]. Available from: URL:http://www.seizesimplicity.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/documents/documents/freestyle-15yrtrial.pdf.
33. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *European heart journal* 2016; 37(34):2658–67.
34. Ennker J, Albert A, Ennker IC. Stentless aortic valves. Current aspects. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia* 2012 [cited 2016 Nov 14]; (4(2)):77–82.
35. Kunadian B, Vijayalakshmi K, Thornley AR, Belder MA de, Hunter S, Kendall S et al. Meta-analysis of valve hemodynamics and left ventricular mass regression for stentless versus stented aortic valves. *The Annals of thoracic surgery* 2007; 84(1):73–8.
36. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *The Lancet* 1967; 290(7523):956–8.

37. Kaiser N. Ross Operation und Stentless-Aortenklappenersatz: Vergleichende Betrachtung der postoperativen Ergebnisse nach gerüstfreiem Aortenklappenersatz bei Erwachsenen unter moderater Alltagsbelastung. [cited 2016 Nov 15]. Available from: URL:<http://www.zhb.uni-luebeck.de/epubs/ediss667.pdf>.
38. Tasca G, Redaelli P, Riva B, Carlini CC de, Lobati E, Gamba A. Hemodynamic comparison between Trifecta and freestyle aortic valve during exercise in patients with small aortic root. *Journal of cardiac surgery* 2015; 30(5):400–4.
39. Bakhtiary F, Schiemann M, Dzemali O, Wittlinger T, Doss M, Ackermann H et al. Stentless bioprostheses improve postoperative coronary flow more than stented prostheses after valve replacement for aortic stenosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2006; 131(4):883–8.
40. Kon ND, Westaby S, Amarasena N, Pillai R, Cordell AR. Comparison of implantation techniques using freestyle stentless porcine aortic valve. *The Annals of thoracic surgery* 1995; 59(4):857–62.
41. Bild-Medtronic-Freestyle [cited 2016 Sep 30]. Available from: URL:http://www.medtronic.de/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/@cardsurg/documents/images/cs_freestyle_995_lres.jpg.
42. McCarthy PM. Aortic valve surgery in patients with left ventricular dysfunction. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 2002; 14(2):137–43.
43. Duarte IG, Murphy CO, Kosinski AS, Jones EL, Craver JM, Gott JP et al. Late Survival After Valve Operation in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *The Annals of thoracic surgery* 1997; 64(4):1089–95.
44. Powell DE, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM et al. Aortic Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis and Severe Left Ventricular Dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160(9):1337.
45. Rothenburger M, Drebber K, Tjan TDT, Schmidt C, Schmid C, Wichter T et al. Aortic valve replacement for aortic regurgitation and stenosis, in patients with severe left ventricular dysfunction☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2003; 23(5):703–9.
46. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and

- low gradient with normal ejection fraction. *The Annals of thoracic surgery* 2008; 86(6):1781–9.
47. Kamath AR, Varadarajan P, Turk R, Sampat U, Patel R, Khandhar S et al. Survival in patients with severe aortic regurgitation and severe left ventricular dysfunction is improved by aortic valve replacement: results from a cohort of 166 patients with an ejection fraction \leq 35%. *Circulation* 2009; 120(11 Suppl):S134-8.
48. Chaliki HP. Outcomes After Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Regurgitation and Markedly Reduced Left Ventricular Function. *Circulation* 2002; 106(21):2687–93.
49. Gulbins H, Reichenspurner H. Which patients benefit from stentless aortic valve replacement? *The Annals of thoracic surgery* 2009; 88(6):2061–8.
50. Juergen Ennker, Markus Meilwes, Joern Pons-Kuehnemann, Bernd Niemann, Philippe Grieshaber, Ina C Ennker, Andreas Boening. Freestyle stentless bioprosthesis for aortic valve therapy: 17-year clinical results; 2016 [cited 2017 Nov 24]. Available from:
URL:<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0218492316675244>.
51. Ennker J, Zadeh B, Pons-Kuehnemann J, Niemann B, Grieshaber P, Ennker IC et al. Stentless Bioprostheses for Aortic Valve Replacement in Octogenarians: The Influence of Coronary Artery Disease. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2017.
52. Plesch M-F. Paravalvuläre Lecks nach Aortenklappenersatz [cited 2018 Jan 15]. Available from: URL:<http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2014/10680/>.
53. Haberer S. Aortenklappenersatz bei Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz [cited 2018 Jan 15]. Available from: URL:<http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2012/8872/>.
54. Kohlmann T, Bullinger M, Kirchberger-Blumstein I. Die deutsche Version des Nottingham Health Profile (NHP): Übersetzungsmethodik und psychometrische Validierung. *Soz Präventivmed (Sozial- und Präventivmedizin SPM)* 1997; 42(3):175–85.

55. Hinz A, Klaiberg A, Schumacher J, Brähler E. Zur psychometrischen Qualität des Lebensqualitätsfragebogen Nottingham Health Profile (NHP) in der Allgemeinbevölkerung: The Psychometric Quality of the Nottingham Health Profile (NHP) in the General Population. *Psychotherapie- Psychosomatik- Medizinische Psychologie* 2003; (53):353–8.
56. Nashef S, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1999; 16(1):9–13.
57. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2007; 11(2):1-8.
58. Halkos ME, Chen EP, Sarin EL, Kilgo P, Thourani VH, Lattouf OM et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular dysfunction. *The Annals of thoracic surgery* 2009; 88(3):746–51.
59. Vaquette B, Corbineau H, Laurent M, Lelong B, Langanay T, Place C de et al. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome. *Heart (British Cardiac Society)* 2005; 91(10):1324–9.
60. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. The New England journal of medicine* 1993; 328(18):1289–96.
61. Ennker JAC, Ennker IC, Albert AA, Rosendahl UP, Bauer S, Florath I. The Freestyle stentless bioprosthesis in more than 1000 patients: a single-center experience over 10 years. *Journal of cardiac surgery* 2009; 24(1):41–8.
62. Ennker IC, Albert A, Dalladaku F, Rosendahl U, Ennker J, Florath I. Midterm outcome after aortic root replacement with stentless porcine bioprostheses. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011; 40(2):429–34.

63. Bach DS, Kon ND. Long-term clinical outcomes 15 years after aortic valve replacement with the Freestyle stentless aortic bioprosthesis. *The Annals of thoracic surgery* 2014; 97(2):544–51.
64. Bach DS, Kon ND, Dumesnil JG, Sintek CF, Doty DB. Ten-year outcome after aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis. *The Annals of thoracic surgery* 2005; 80(2):480-6; discussion 486-7.
65. Ennker J, Meilwes M, Pons-Kuehnemann J, Niemann B, Grieshaber P, Ennker IC et al. Freestyle stentless bioprosthesis for aortic valve therapy: 17-year clinical results. *Asian cardiovascular & thoracic annals* 2016; 24(9):868–74.
66. Conlon P. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999; 14(5):1158–62.
67. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2004; 18(4):442–5.
68. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y et al. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Critical care medicine* 2013; 41(2):464–71.
69. Grimmig, Oliver. Das akute Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen im Herzzentrum Nordrhein-Westfalen : eine retrospektive Analyse [Inaugural-Dissertation Grimmig, Oliver, Ruhr-Universität Bochum]: Ruhr-Universität Bochum; 2001. Available from: URL:<http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/GrimmigOliver/diss.pdf>.
70. Bloomfield K. Ein Wegweiser zur Anwendung ausgewählter Messinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.: Veröffentlichungsreihe des Berliner Zentrum Public Health 96-3 (1996), ISSN 0949-0752. Veröffentlichungsreihe des Berliner Zentrum Public Health 1996 [cited 2016 Oct 25]; (96-3).

9 Anhang

9.1 Fragebogen

Freestyle Follow-up: 16 Jahresdaten

Fragebogen Herzzentrum Lahr/Baden 2013

1. Angaben zur Person

Beruf _____

Familienstand _____

2. Welche der folgenden Angaben trifft auf Ihre derzeitige Situation zu?

Berufstätig (ganztags / teilweise)

Aus gesundheitlichen Gründen vorzeitig in Rente / pensioniert

In Rente / pensioniert

Hausfrau / Hausmann.....

Arbeitslos gemeldet

Ich lebe in einem Senioren-/ Pflegeheim.....

3. Waren Sie im Anschluss an Ihren Aufenthalt im Herzzentrum Lahr

	JA	NEIN	Wie lange?
In einer Rehaklinik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Stationär in einer anderen Klinik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Waren Sie seitdem in einem anderen Krankenhaus? JA NEIN

Warum? _____

Wann? _____ (Monat / Jahr)

4. Echokardiographische Nachuntersuchung (EKG) bei einem Kardiologen

	JA	NEIN
Gehen Sie regelmäßig zur Nachuntersuchung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wann war die letzte Nachuntersuchung? _____ (Monat/Jahr)

Sind neue Probleme an der Herzklappe aufgetreten?..... JA NEIN

Wissen Sie welche? _____

	JA	NEIN
5. Nehmen Sie zur Zeit Marcumar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ihre Gesundheit		
6. Sind seit der Operation im HZ Lahr Herzbeschwerden aufgetreten?		
	JA	NEIN
Herzrhythmusstörungen (Herzstolpern/Herzrasen).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angina pectoris.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzinfarkt.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzkatheter-Untersuchung.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ballonkatheter, Stent-Implantation, Bypass-Operation.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sind seit der Operation im HZ Lahr folgende Beschwerden aufgetreten?		
	JA	NEIN
Kurzatmigkeit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindelgefühl.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewusstlosigkeit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Längeranhaltendes Fieber unbekannter Herkunft (Endokarditis)....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blutungen, die ärztlicher Hilfe bedurften.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wundheilungsstörung		
am Brustkorb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
an den Beinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
am Arm (falls Gefäßentnahme).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taubheitsgefühl		
an den Beinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
am Arm (falls Gefäßentnahme).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lähmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Beschwerden _____		

8. Werden Sie <i>kurzatmig</i> oder bekommen Sie <i>Herzschmerzen</i>, wenn Sie ...		
	JA	NEIN
ganz ruhig sitzen oder liegen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in normalem Schritt ein Stockwerk hoch Treppen steigen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bergauf oder auf ebener Strecke schnell gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mehr als 1 Kilometer ohne anzuhalten zu Fuß gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Sind SieNichtraucher Ehemaliger Raucher Raucher Falls Sie Raucher sind,
seit wann rauchen Sie? _____

Wie viele Zigaretten pro Tag? _____

10. Wie ist Ihr aktuelles Gewicht? Gewicht zur Zeit (Kg)

Welches war Ihr

höchstes und geringstes Gewicht (kg) seit dem 18. Lebensjahr?**Wie viele Diäten haben Sie gemacht?**

	Keine	weniger als 10	mehr als 10
Seit dem 18. Lebensjahr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	JA	NEIN
Sind Sie der Meinung, dass Ihnen die Diäten geholfen haben, Ihr Gewicht langfristig zu reduzieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**11. Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen,
traurig, bedrückt oder hoffnungslos gefühlt ?**

JA NEIN

 Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Interesse**und Lust an Dingen die Sie sonst gerne tun ?**

Im folgenden finden Sie eine Liste von Problemen, die man im Alltagsleben haben kann.
Bitte gehen Sie die Liste sorgfältig durch und kreuzen Sie bei jeder Aussage an, ob diese zur Zeit für Sie zutrifft (**JA**) oder nicht zutrifft (**NEIN**).
Bitte beantworten Sie jede Frage.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob sie mit **Ja** oder **Nein** antworten sollen, kreuzen Sie die Antwort an, die **am ehesten** zutrifft.

	JA	NEIN
Ich bin andauernd müde.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe nachts Schmerzen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle mich niedergeschlagen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JA	NEIN
Ich habe unerträgliche Schmerzen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nehme Tabletten, um schlafen zu können.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe vergessen, wie es ist, Freude zu empfinden.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JA	NEIN
Ich fühle mich gereizt.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich finde es schmerzhaft meine Körperposition zu ändern.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle mich einsam.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JA	NEIN
Ich kann mich nur innerhalb meines Hauses bewegen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es fällt mir schwer, mich zu bücken.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alles strengt mich an.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JA	NEIN
Ich wache in den frühen Morgenstunden vorzeitig auf.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann überhaupt nicht gehen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JA	NEIN
Die Tage ziehen sich hin.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Schwierigkeiten, Treppen oder Stufen hinauf oder hinunter zugehen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es fällt mir schwer, mich zu strecken und nach Gegenständen zu greifen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	JA	NEIN
Ich habe Schmerzen beim Gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mir reißt in letzter Zeit oft der Geduldsfaden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle, dass ich niemandem nahestehe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JA	NEIN
Ich liege nachts die meiste Zeit wach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JA	NEIN
Es fällt mir schwer mich selbst anzuziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Energie lässt schnell nach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es fällt mir schwer lange zu stehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(z.B. am Spülbecken, an der Bushaltestelle)		
	JA	NEIN
Ich habe ständig Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich brauche lange zum Einschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe das Gefühl für andere Menschen eine Last zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JA	NEIN
Sorgen halten mich nachts wach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle, dass das Leben nicht lebenswert ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich schlafe nachts schlecht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JA	NEIN
Es fällt mir schwer mit anderen Menschen auszukommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(z.B. einen Stock oder jemanden, der mich stützt)		
Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen oder Stufen hinauf- und hinabgehe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JA	NEIN
Ich wache deprimiert auf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.2 Einverständniserklärung

Freestyle-Aortenklappen-Follow-Up

Für die Teilnahme an der Befragung benötigen wir Ihr schriftliches Einverständnis. Bitte unterschreiben Sie nachfolgende Erklärung.

Nummerncode:

Einverständniserklärung
zur Teilnahme an dem Projekt
"Aortenklappen-Follow-Up"

Hiermit gebe ich meine Einwilligung, an der Befragung teilzunehmen. Ich habe das Recht, diese Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Ich wurde über Inhalt, Zielsetzung und die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen informiert. Mir wurde versichert, dass die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz im Rahmen dieser Studie eingehalten werden und, dass nur pseudonymisierte, d.h. verschlüsselte Datenbögen ohne Namensnennung weitergegeben werden. Die Verschlüsselung wird durch einen Nummerncode durchgeführt. Mir wurde zugesichert, dass die personenbezogenen Daten nur an befugte Personen (wissenschaftliche und statistische Mitarbeiter der Universität Gießen und des Herzzentrums Lahr/Baden) weitergegeben werden und spätestens 5 Jahre nach Ende der Befragung gelöscht werden.

_____ Datum

_____ Unterschrift

9.3 Einverständniserklärung Kardiologe

Für den Kontakt mit Ihrem Kardiologen mit der Bitte um Überlassung der Ergebnisse der letzten Ultraschalluntersuchung benötigen wir Ihr schriftliches Einverständnis. Bitte unterschreiben Sie nachfolgende Erklärung.

Name:..... Vorname:

Geburtsdatum:

Einverständniserklärung

zur Herausgabe von echokardiographischen Ergebnissen für das Projekt
"Aortenklappen-Follow-Up"

Hiermit gebe ich meine Einwilligung, dass die kardiologische Klinik/Praxis

.....(Name des Arztes) in(Ort),

die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung an das Herzzentrum Lahr/Baden übermitteln darf. Ich habe das Recht, diese Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Ich wurde über Inhalt, Zielsetzung und die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen informiert. Mir wurde zugesichert, dass die personenbezogenen Daten nicht an unbefugte Personen weitergegeben werden und spätestens 5 Jahre nach Ende der Befragung gelöscht werden.

_____ Datum

_____ Unterschrift

10 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Aichwald, den

Lena Hangleiter-Pfeiffer

11 Danksagung

Herzlichen Dank für die gute Betreuung möchte ich Herrn Prof. Böning aussprechen, der uns zeitnah, unkompliziert und tatkräftig unterstützt hat. Ebenfalls möchte ich mich bei Fr. Böning für das nette Büro-Sharing bedanken.

Ein großes Dankeschön geht an Markus, der die riesige Aufgabe der statistischen Auswertung übernommen hat. Danke für dein offenes Ohr und deine Unterstützung!

Der elementarste Dank gebührt meinem Mann und meiner Familie!

Moritz, auf dessen Unterstützung ich immer zählen kann, in den großen und kleinen Dingen des Lebens.

Meiner Familie für die lebenslange Unterstützung, insbesondere die meiner Eltern, ohne die ich nicht die wäre, die ich bin.

Danke an alle meine Freunde, die sich so manche Litanei über meine Dissertation anhören mussten.